

学位論文 博士（理学）

多様なルテニウムホスフィン触媒を用いた  
不活性結合の選択的切断を経る  
炭素-炭素結合形成反応に関する研究

2018 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

近藤 晃



## 目次

序論	p.1
本論	p.16
第1章	
トリフェニルホスフィンルテニウム錯体を用いた 芳香族ケトンの炭素－ヘテロ原子結合切断を経る選択的なモノアルケニル化反応	
緒言	p.16
第1節	p.21
第2節	p.31
第3節	p.41
結言	p.49
第2章	
トリアルキルホスフィンルテニウム錯体を用いた 芳香族ケトンおよびエステル類の不活性結合切断を経る選択的なモノアリール化反応	
緒言	p.51
第1節	p.55
第2節	p.77
第3節	p.83
結言	p.88
第3章	
多様なルテニウム-ホスフィン錯体の系中発生を利用した 炭素－酸素結合切断を経るアリール化反応の開発と 不活性結合切断を経る不斉アリール化への展開	
緒言	p.89
第1節	p.93
第2節	p.97
結言	p.126
結論	p.127
実験項	p.131

引用文献	p.182
参考論文	p.206
謝辞	p.207

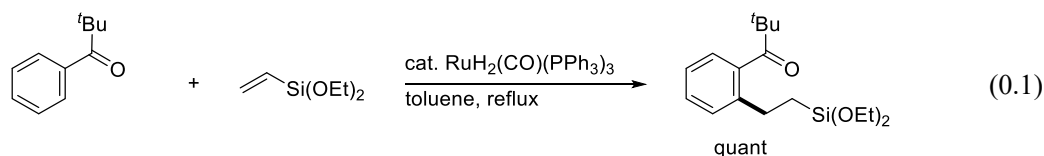


## 序論

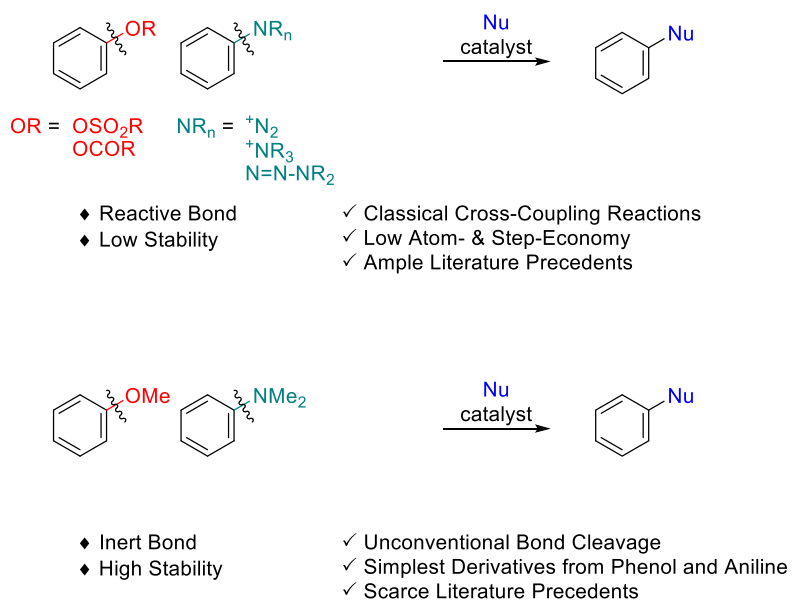
有機合成は反応基質に対して適切な反応剤や触媒、反応条件を駆使して、結合の形成あるいは切断を伴いながら骨格構築や官能基修飾など多段階の分子変換を経て目的の有機化合物を合成する手法である。その中で、各反応における位置、化学、立体選択性の制御は多段階合成への適用に不可欠であり、そのような高度に制御された合成手法の開発は精密有機合成における重要な課題である。

遷移金属触媒を用いた不活性結合切断を経る官能基変換法は、通常とは異なる反応点や反応順序での分子変換を可能とし、多段階合成の短工程化や複雑な構造の分子の合成などに対して新しい方法論を与えるため、現在では強力な手法となり得ると考えられている。例えば炭素－水素結合に代表される不活性結合の官能基化による炭素－炭素結合を形成する手法は、通常反応点とはならない結合箇所を選択的に官能基化し、化合物中に含まれるその他の官能基を損なうことなく炭素骨格の伸長を施すことができる。すなわち、目的の変換箇所への反応性の高い官能基の導入とそれに伴う活性の高い反応点の保護、脱保護の過程を経る従来法に比べると、工程数少なく標的化合物の合成が可能となる。

近年における不活性結合として代表的な炭素－水素結合の切断を経る官能基化反応は、1993 年に村井らによるルテニウム触媒を用いた芳香族ケトンとアルケン類とのカップリング反応(eq. 0.1) <sup>1</sup> が報告されて以降、非常に活発に研究される分野となり、今日では天然有機化合物合成や有機機能材料分子などの合成手法の 1 つとして広く受け入れられるものとなっている <sup>2</sup>。

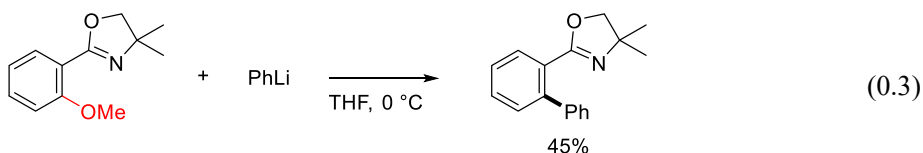
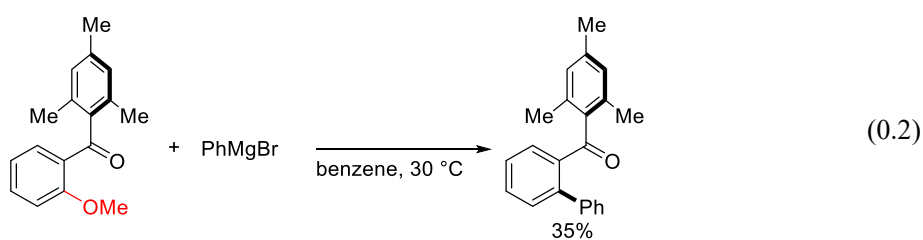


炭素－水素結合に関連し、天然有機化合物などに広く見られるフェノール誘導体 <sup>3</sup> やアニリン誘導体 <sup>4</sup> の芳香族炭素－酸素および－窒素結合は通常不活性である <sup>5</sup>。フェノール性水酸基はより優れた脱離基であるスルホン酸エステル類やカルボン酸エステルなど <sup>6</sup> に、アニリン誘導体の炭素－窒素の切断および官能基化 <sup>7</sup> にはジアゾニウム塩 <sup>8</sup> やアンモニウム塩 <sup>9</sup>、トリアゼン <sup>10</sup> などにあらかじめ変換することで分子変換が可能となるものの、これら既存の手法は、切断する炭素－ヘテロ原子結合を活性化させた官能基へ変換することが必要とされるため、基質の安定性の低下や工程数の増加が問題として挙げられる。そこで不活性ではあるが、調達が容易かつ原子効率の高いアルキルエーテルやアルキルアミン類の炭素－ヘテロ原子結合切断を経る官能基変換が可能となれば、より取り扱いが容易な置換基を用いることができるため有用な新しい合成手法となり得る (Fig. 0. 1.)。

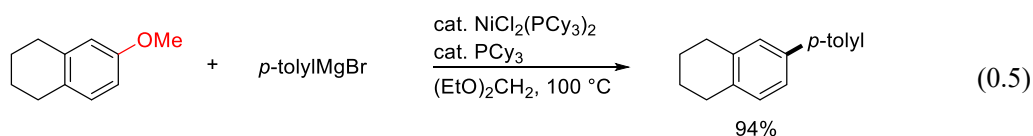
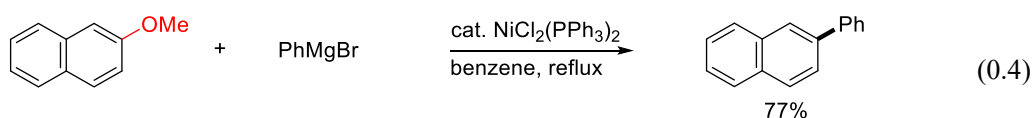


**Fig. 0. 1.** Overview of catalytic functionalizations of Carbon-Heteroatom bonds. <sup>6c</sup>

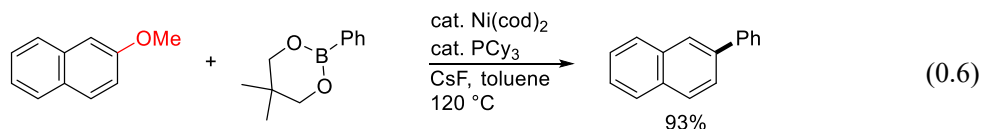
炭素-酸素結合に関して、古典的な不活性なアルキルエーテルの官能基化としては、Fusonらによる Grignard 試薬を用いたベンゾフェノン誘導体の変換反応(eq. 0.2) <sup>11</sup> および Meyersらによるオキサゾリンを配向基としたリチウム試薬によるアニソール誘導体の変換反応(eq. 0.3)<sup>12</sup>などが挙げられる。これら反応は、アニソール誘導体の芳香族炭素-酸素結合が反応点となり得ること、すなわち脱離能の低いメトキシ基が脱離基として機能し得ることが示された点で興味深い。



遷移金属触媒を利用した不活性な芳香族炭素-酸素結合、特にアリールアルキルエーテルの芳香族炭素-酸素結合の切断を経る官能基化反応はニッケル錯体やルテニウム錯体を触媒に用いた例を代表に、現在では数多く報告されている<sup>6a-1</sup>。その先駆的な例として Wenkert らによるニッケル触媒存在下、アリールメチルエーテルと Grignard 試薬との熊田-玉尾-Corriu 型クロスカップリング反応が挙げられ(eq. 0.4)<sup>13</sup>、さらに Dankwardt によってトリシクロヘキシルホスフィンを添加することで種々のアニソール誘導体への適用が可能となった(eq. 0.5)<sup>14</sup>。式 0.5 に関しては Wang、内山らによって理論化学的考察も行われている<sup>15</sup>。



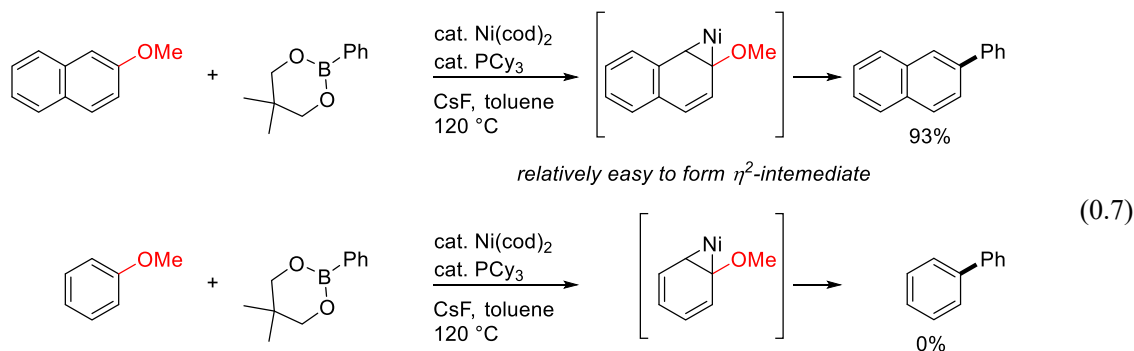
その後、鳶巣、茶谷らによってより穏和な反応条件および幅広い基質適用範囲を有する有機ホウ素試薬をカップリング剤に用いる鈴木-宮浦クロスカップリング型の反応も報告され、ケトンなどの官能基を損なうことなく反応が進行することが見出された(eq. 0.6)<sup>16</sup>。



加えて、Wang、内山らによって亜鉛<sup>17</sup>またはリチウム<sup>17b,18</sup>試薬による室温でのアリール化も達成されている。また、Ong らはカップリング剤にヘテロアレーン類を用いる脱水素型カップリング反応を報告している<sup>19</sup>。その他の官能基化法として、現在ではアミノ化<sup>20</sup>、水素化<sup>21</sup>、アルキル化<sup>22</sup>、アルキニル化<sup>23</sup>、ボリル化<sup>24</sup>、シリル化<sup>25</sup>、ホモカップリング<sup>26</sup>などニッケル触媒での関連する反応が数多く報告されている。

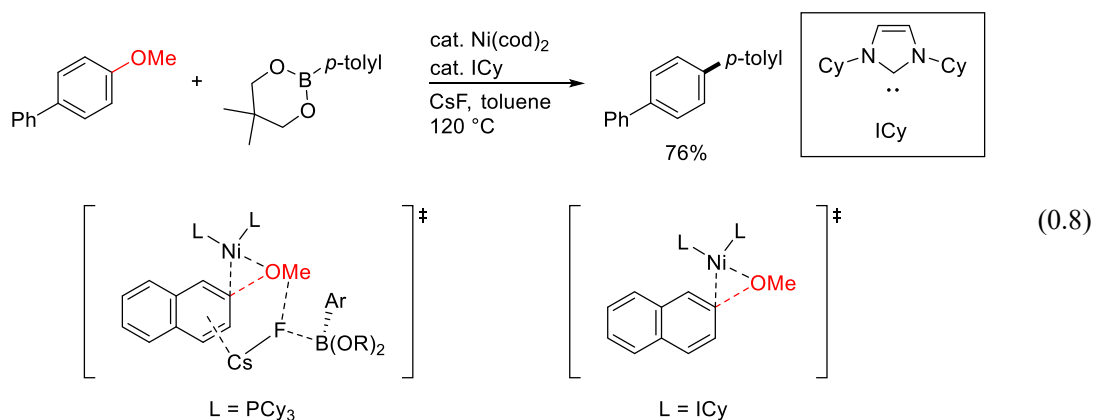
しかしながら式 0.6 に示す反応に代表されるように、ニッケル触媒を用いた芳香族炭素-酸素結合の官能基化においては、ナフタレンなど縮合多環化合物では効率的に反応が進行するものの、単環のアニソール誘導体では反応効率が低下する問題がしばしば観測されている(eq. 0.7)。これは炭素-酸素結合切断にあたってニッケル- $\pi$ アレーン種を経由する必要があり、アニソールの芳香族性を崩す障壁が高いことが原因と考えられている<sup>6j</sup>。



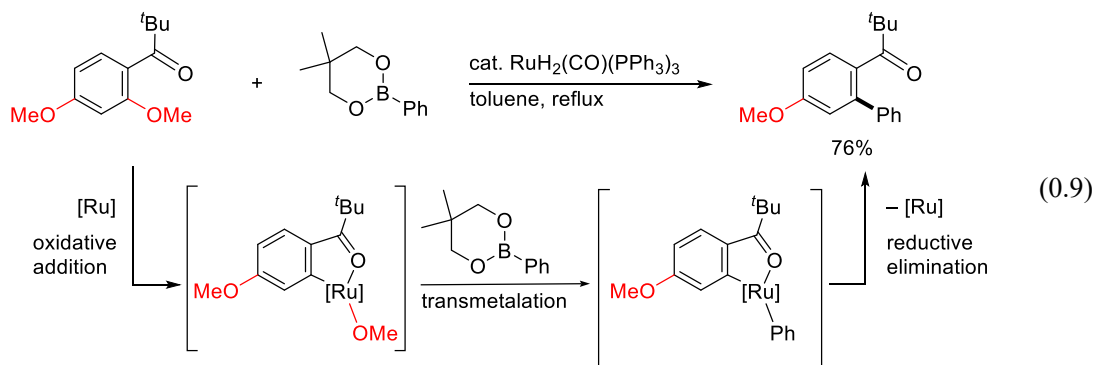


**"The Naphthalene Problem" is prevalent throughout Ni-catalyzed reactions.**

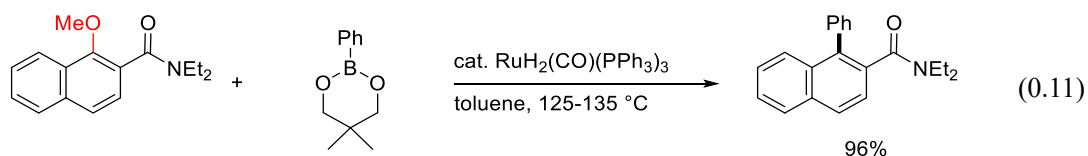
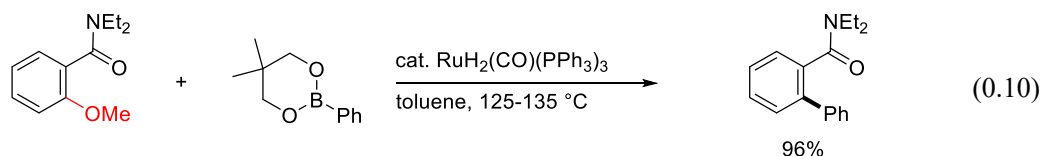
その問題点の解決として、シクロヘキシル基を有する NHC 配位子を用いることで単環のアニソール誘導体でも鈴木-宮浦クロスカップリングが良好に進行するよう改善されている (eq. 0.8) <sup>16b</sup>。式 0.6-0.8 の反応は DFT 計算により酸化的付加の過程が律速であり、かつ前者では炭素-酸素結合の切断時に  $\text{CsF}$  およびボロン酸エステルの関与が示唆される結果が得られているものの、後者ではニッケル錯体とアニソール誘導体のみで酸化的付加が進行すると考えられている <sup>16c</sup>。このように、配位子の電子的、立体的特性を変えて達成が困難な反応での課題を克服することは、遷移金属錯体触媒を用いた反応開発において非常に重要となる。

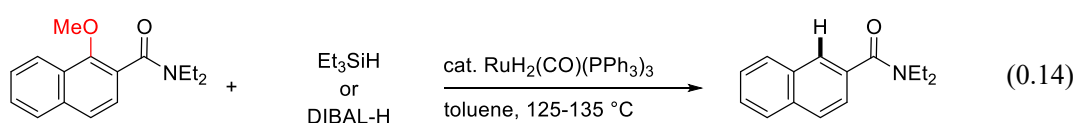
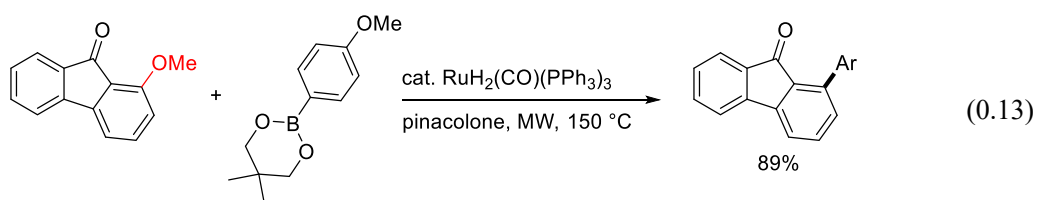
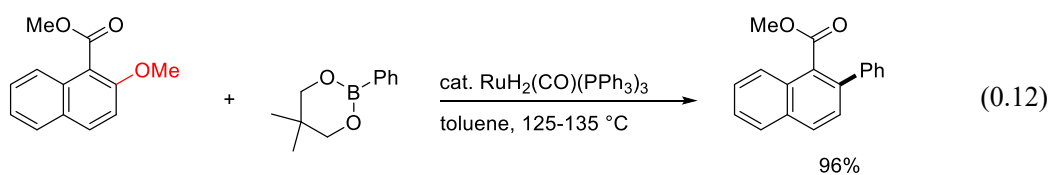


一方、位置選択的な官能基化として配向基を利用した反応も数多く報告されている。我々の研究グループでは、ルテニウム触媒による芳香族ケトンのオルト位選択的な炭素-酸素結合切断を経る有機ボロン酸エステルを用いたアリール化、アルケニル化およびアルキル化反応を報告している(eq. 0.9)<sup>27</sup>。

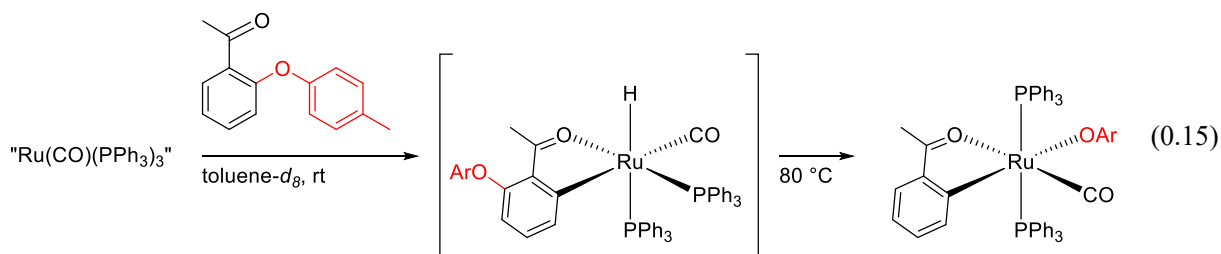


また、式 0.9 に示した触媒系は、Snieckus らによって基質展開が行われており<sup>28</sup>、ベンズアミド(eq. 0.10)<sup>28a</sup>、ナフトアミド(eq. 0.11)<sup>28b</sup>、メチルナフトエート(eq. 0.12)<sup>28c</sup>を基質としても芳香族炭素-酸素結合切断を経る有機ボロン酸エステルとのカップリング反応が進行することが報告されている。また、フルオレノン誘導体を基質とする場合には、マイクロ波照射(MW)による反応加速を利用したアリール化が進行し(eq. 0.13)<sup>28d</sup>、ベンズアミドに関してはトリエチルシランや DIBAL-H を還元剤とすることで水素化反応が進行することも報告されている(eq. 0.14)<sup>28e</sup>。これらのように、ルテニウム-ホスフィン錯体触媒ではカルボニル配向基を活用してオルト位での炭素-酸素結合の切断および官能基化が可能となり、さらに各種配向基はさらなる分子変換へと利用できることから、官能基許容性および多段階合成への応用性の観点で有用な合成手法となり得る。

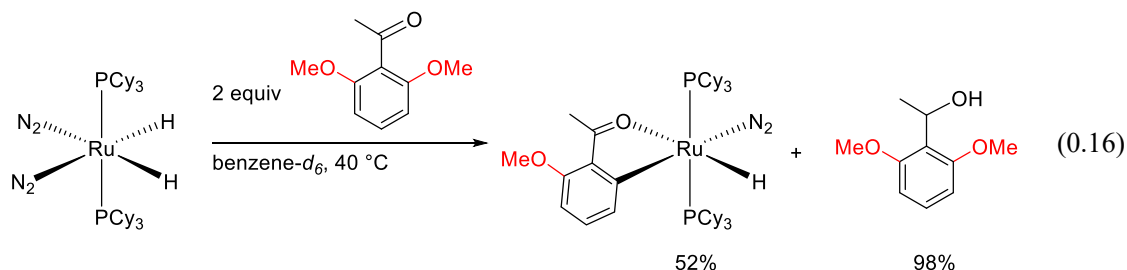




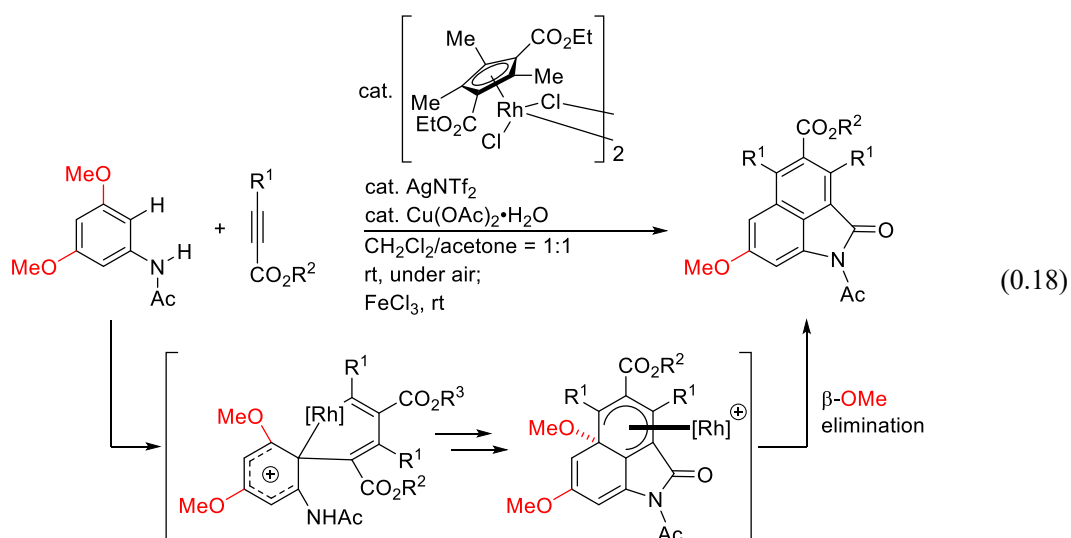
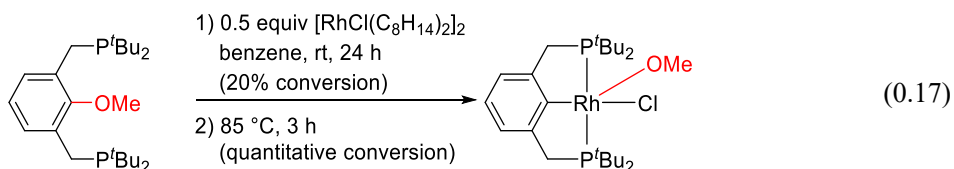
式 0.9 の反応に関して、系中で調製したルテニウム 0 価種とアセトフェノン誘導体を用いた化学量論反応により、5 員環キレートを含むルテニウムアリールオキシド錯体が単離された(eq. 0.15) <sup>27b</sup>。この錯体が触媒活性を示すことから、本反応が酸化的付加、トランスメタル化および還元的脱離を経て反応が進行していることを示唆する結果を得ている。また、結合切断に関して、速度論的には炭素－水素結合が、熱力学的には炭素－酸素が切断されやすい傾向があり、Lam、Lin らによって DFT 計算においても同様の特徴が確認された <sup>29</sup>。



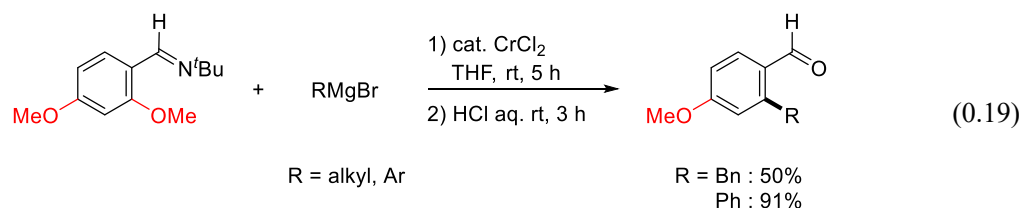
Casely, Macgregor, Crimmin らは  $\text{RuH}_2(\text{N}_2)_2(\text{PCy}_3)_2$  錯体への 2',6'-ジメトキシアセトフェノンのオルト位炭素-酸素結合切断は、ルテニウム 2 価錯体への酸化的付加によりルテニウム 4 価錯体となる過程を経て進行することを提唱している(eq. 0.16) <sup>30</sup>。



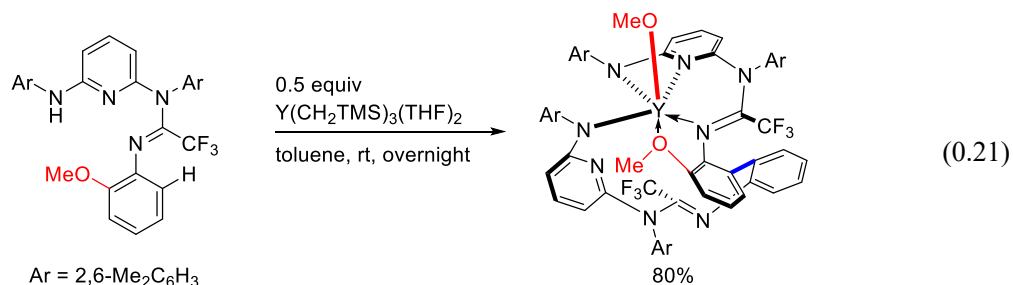
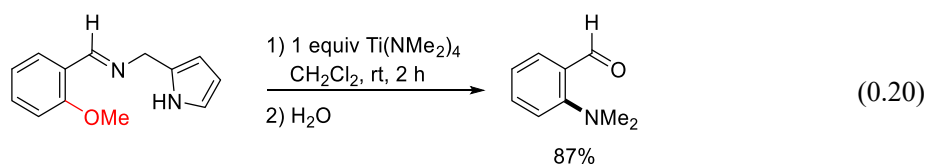
その他の後周期遷移金属錯体を用いた切断例としては、1998年に Milstein らによってロジウム PCP ピンサー錯体の形成を駆動力とする反応(eq. 0.17) <sup>31</sup> や、田中、柴田らのβ-アルコキシ脱離による芳香族炭素-酸素結合切断を経るアニリドとアルキン酸エステルを用いたベンゾインドロン誘導体の合成が挙げられる。(eq. 0.18) <sup>32</sup>。しかしながらこれらの反応では、結合切断が基質特異的なために、触媒反応の設計において大きな限定がかかる点から合成手法としての汎用性は不十分であった。



加えて、前周期遷移金属を用いた切断例として、Zeng らはクロム触媒を用いたイミノ基を配向基とする熊田-玉尾-Corriu 型クロスカップリング反応を報告しており、酸加水分解により対応するアルデヒドを得ている(eq. 0.19)<sup>33</sup>。

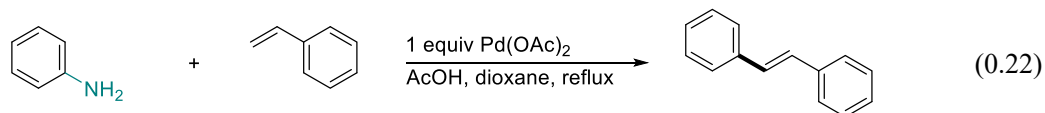


化学量論量を用いたものでは、チタン錯体によるアミノ化が Li らによって(eq. 0.20)<sup>34</sup>、3 族元素による炭素-酸素結合切断の観測が Carpentier、Kirillov らによって報告されている(eq. 0.21)<sup>35</sup>。

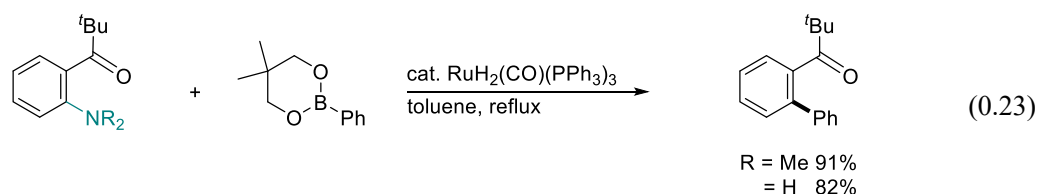


これらのように、遷移金属触媒を用いたアリールアルキルエーテル類の芳香族炭素-酸素結合切断を経る官能基化の手法は数多く報告されているものの、アニリン誘導体の中性アミン活性化の例は多くはない。

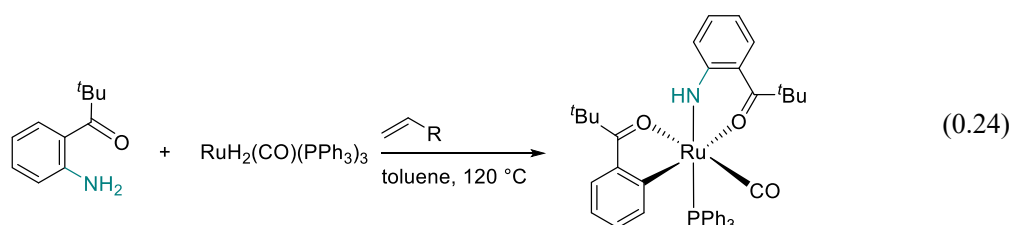
藤原らは化学量論量のパラジウム塩および酢酸存在下、アニリンの芳香族炭素－窒素結合切断を経るアルケンのアリール化反応を報告している。この反応はアニリンのプロトン化を経る結合切断と考えられているが、その詳細は分かっていない(eq. 0.22)<sup>36</sup>。



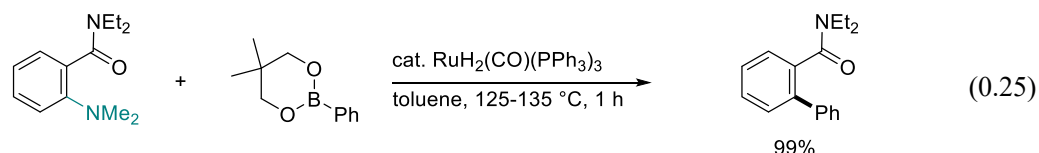
我々の研究グループにおいて、式 0.9 の触媒系を利用し、芳香族炭素－窒素結合切断を経る官能基化についても報告しており<sup>37</sup>、この反応は電子的に中性なアニリン誘導体における芳香族炭素－窒素結合の触媒的官能基化を報告した最初の例でもある(eq. 0.23)<sup>37a</sup>。



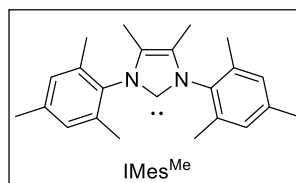
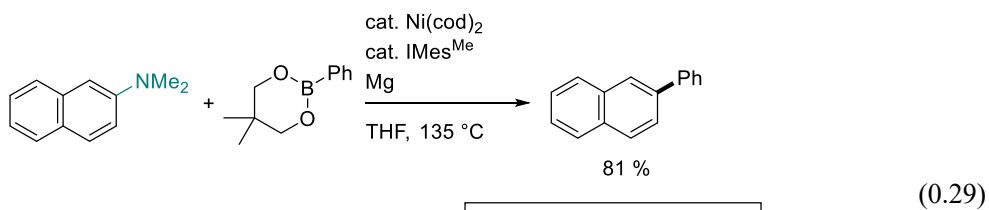
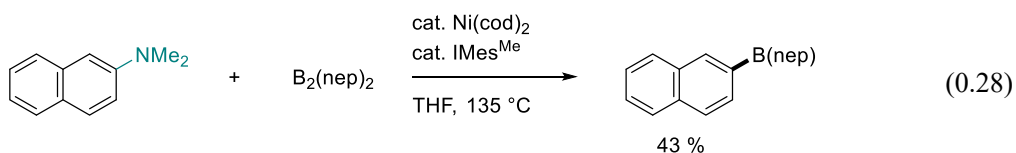
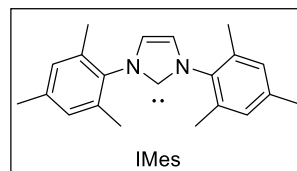
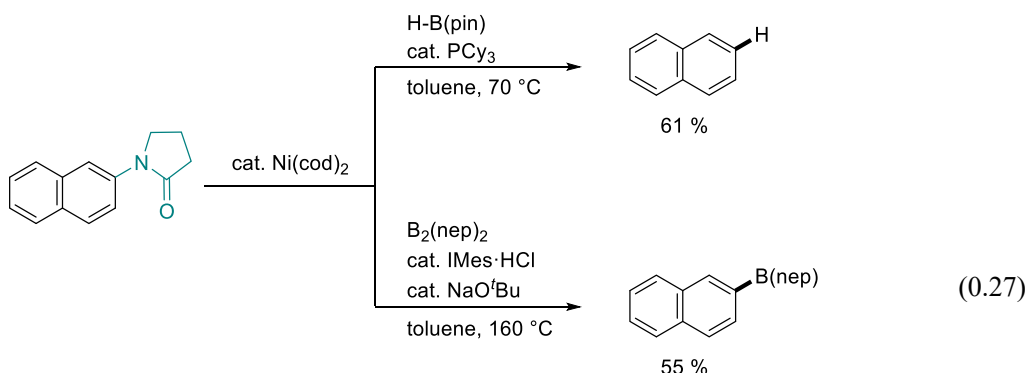
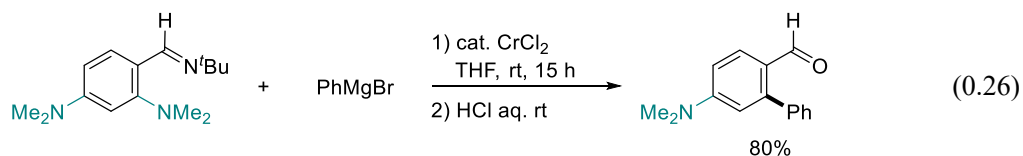
さらに、化学量論反応によるアリールルテニウム錯体の単離に成功しており、後周期遷移金属錯体を用いた芳香族炭素－窒素結合の切断を直接的に観測している(eq. 0.24)<sup>37b</sup>。



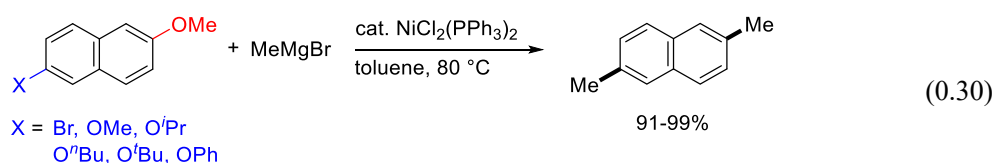
さらに量論反応によるアリールアミドルテニウム錯体の生成を利用したオルトアシルアニリン誘導体の反応性の比較<sup>37c</sup>や、量論反応の知見をもとにした触媒的脱アミノ化およびアルキル化も報告している<sup>37d</sup>。また、Snieckus らによりアミド基も配向基として利用可能なことが示されている(eq. 0.25)<sup>38</sup>。



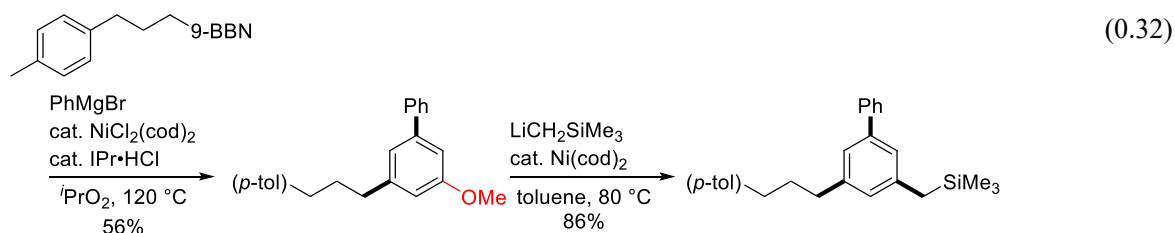
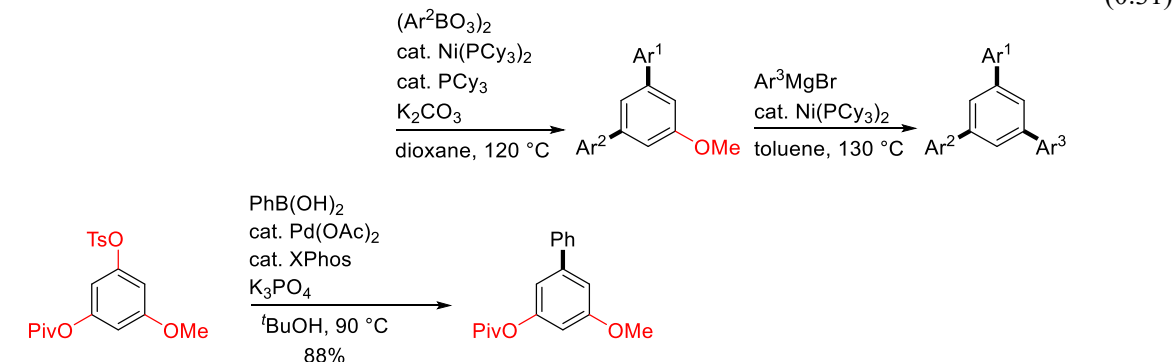
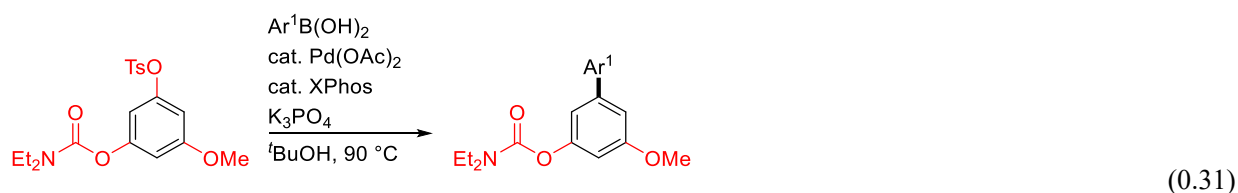
その他の触媒反応の例としては、配向基を用いるものとしては、Cheng、Zeng らによるクロム触媒による熊田-玉尾-Corriu 型クロスカップリング反応(eq. 0.26)<sup>39</sup>がある。また、配向基を用いないもの<sup>40</sup>として、茶谷、鳶巣らによるニッケル触媒を用いる還元的脱アミド化およびボリル化 (eq. 0.27)<sup>40a</sup>および Shi らによるボリル化<sup>40b</sup>や還元的鈴木-宮浦クロスカップリング反応<sup>40c</sup>などが報告されている(eq. 0.28 and 29)。



これらのように、遷移金属触媒を利用する不活性な芳香族炭素-ヘテロ原子結合の活性化を伴う官能基化反応が活発に研究されているものの、これら官能基の位置、化学および立体選択的な直截的分子変換は容易ではない。その大きな理由として、遷移金属触媒を用いた不活性結合の官能基化においては、結合切断に特化した錯体や中間体、反応基質の設計が必要となるためである。例えば、分子内に複数の反応点を有する基質に対して不活性結合の切断を試みると、触媒が持つ優れた結合切断能がゆえに反応し得る結合の全てが官能基化される問題が生じる(eq. 0.30)<sup>22a</sup>。

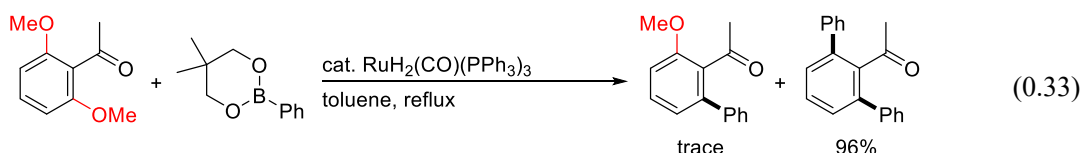


この問題への解決策としては、酸素官能基の脱離能を差別化した反応基質を用いる手法が報告されているものの、官能基許容性や選択性制御の煩雑さから多段階合成や Late Stage での官能基化などの応用には至っていないのが現状である(eq. 0.31 and 32)<sup>41</sup>。

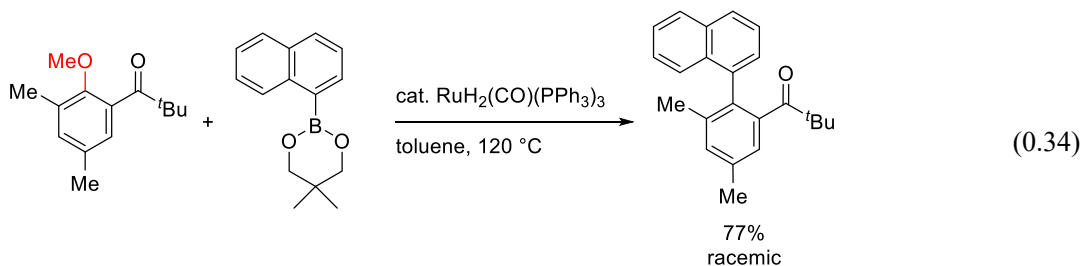




また、位置および化学選択的な結合切断という点においては、配向基を用いる手法が有効である。しかしながら配向基を用いた反応においても、複数の反応点を有する基質に対しては、その1か所のみを変換することは困難である。例えばルテニウム触媒を用いた芳香族ケトンの炭素-酸素結合切断を経るアリール化においては、ジアリール化体が主たる生成物として得られることが分かっている(eq. 0.30)<sup>27a</sup>。



加えて生成物の選択性という点において、結合切断のみならず結合形成時にも立体選択性が発現する。例えば立体的に込み合った位置におけるアリール化では軸不斉を有するビアリールが得られるが、生成物はラセミ体となる<sup>42</sup>。従って、選択的な結合切断が進行したとしても炭素-炭素結合形成時に立体の選択過程が含まれる場合には、生成物を単一の光学異性体として得るためにより高度な配位子設計が必要となる。

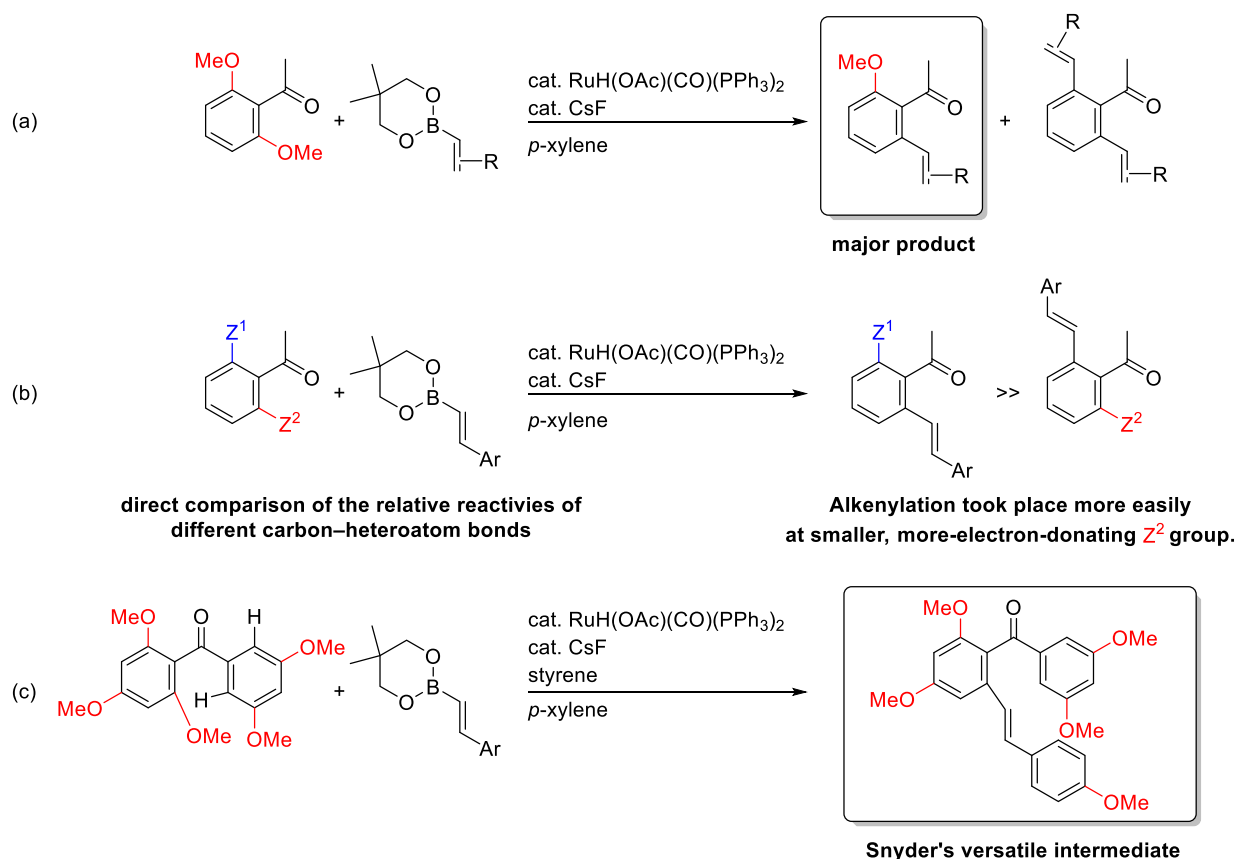


このような背景のもと、著者は有用な有機化合物の多段階合成に、不活性な芳香族炭素-ヘテロ原子結合の活性化の手法を合成戦略として利用していくことが、本研究分野における達成すべき研究課題であると考えた。すなわち、複数の反応点を有する芳香族化合物と遷移金属触媒との反応において、どのような電子的、立体的要因によって反応点が選ばれ、選択的に官能基化されるかを系統立てること、加えて生成物選択性や反応性などの傾向から触媒系が有する特徴に目を向けることで、既存の触媒系の改良やこれまでにない新たな触媒系の創出が可能になると考えた。

そこで、本研究ではルテニウム触媒を用いた芳香族化合物の炭素-酸素、窒素および水素結合切断を経る有機ボロン酸エステルとのカップリング反応において、位置および化学、立体、生成物選択性など高度に制御された炭素-炭素結合形成反応を開発し、その過程で得られた知見を基に、触媒の反応性や結合切断の化学選択性の傾向、配位子の効果や特徴などについて「ルテニウム-ホスフィン錯体触媒」を用いる反応について着目して展開を行った。

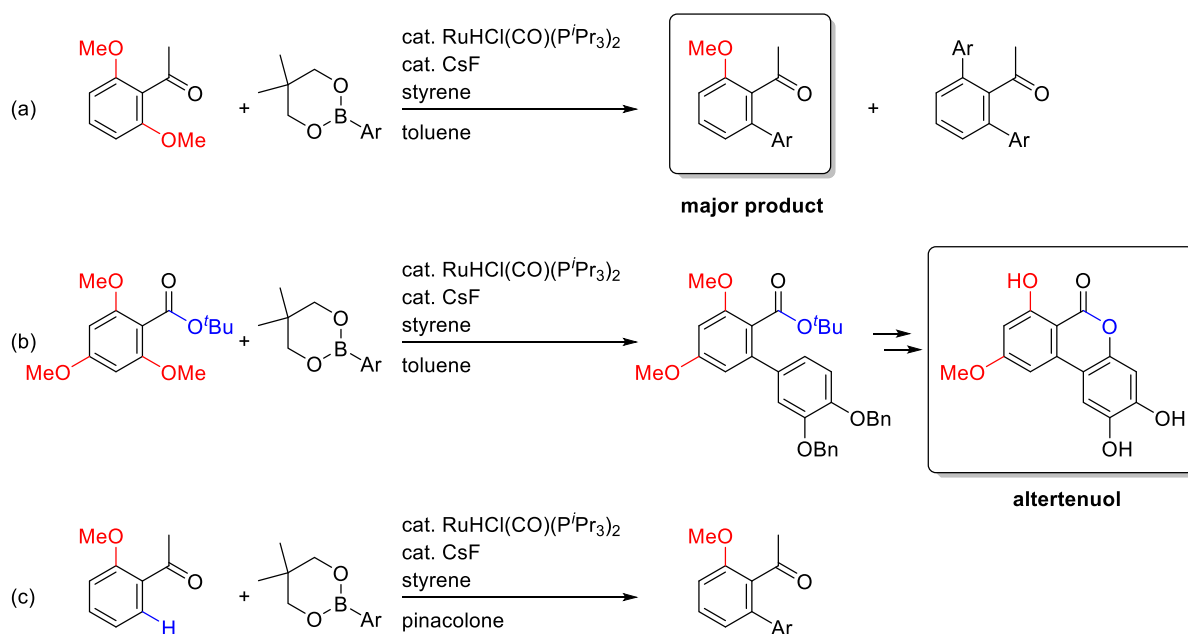
第 1 章では、ルテニウム-アリールホスフィン触媒を用いたオルト位に複数の炭素-ヘテロ原子結合を有する芳香族ケトンのモノアルケニル化反応について述べる。ルテニウム-アリールホスフィン触媒を用いたケトン部位のオルト位に複数の炭素-酸素結合を有する基質のアリール化反応では反応点の全てが官能基化された生成物のみが得られるため、選択的なモノ官能基化は困難であり、その手法の開発が求められている。著者は、2',6'-ジメトキシアセトフェノンの選択的なモノ官能基化を行った(Fig. 0.2. a)。また、構築した触媒系を用いてオルト位に非等価なヘテロ官能基を導入したアセトフェノン誘導体を用いて炭素-ヘテロ原子結合の切断の化学選択性を調べることで、酸化的付加の際に選ばれるヘテロ官能基の電子的、立体的な影響の傾向を評価した。その結果、立体的に小さく、電子供与性の高いヘテロ官能基の切断が優先することを見出し、通常、酸化的付加で見られる電子的傾向とは異なる選択性で結合切断および炭素-炭素結合の形成が起きることが明らかとなった(Fig. 0.2. b)。

さらに化学選択的なモノアルケニル化を利用した Snyder らによる天然有機化合物全合成の共通中間体の合成を行い、本反応の多段階合成への応用法を示すことができた(Fig. 0.2. c)。



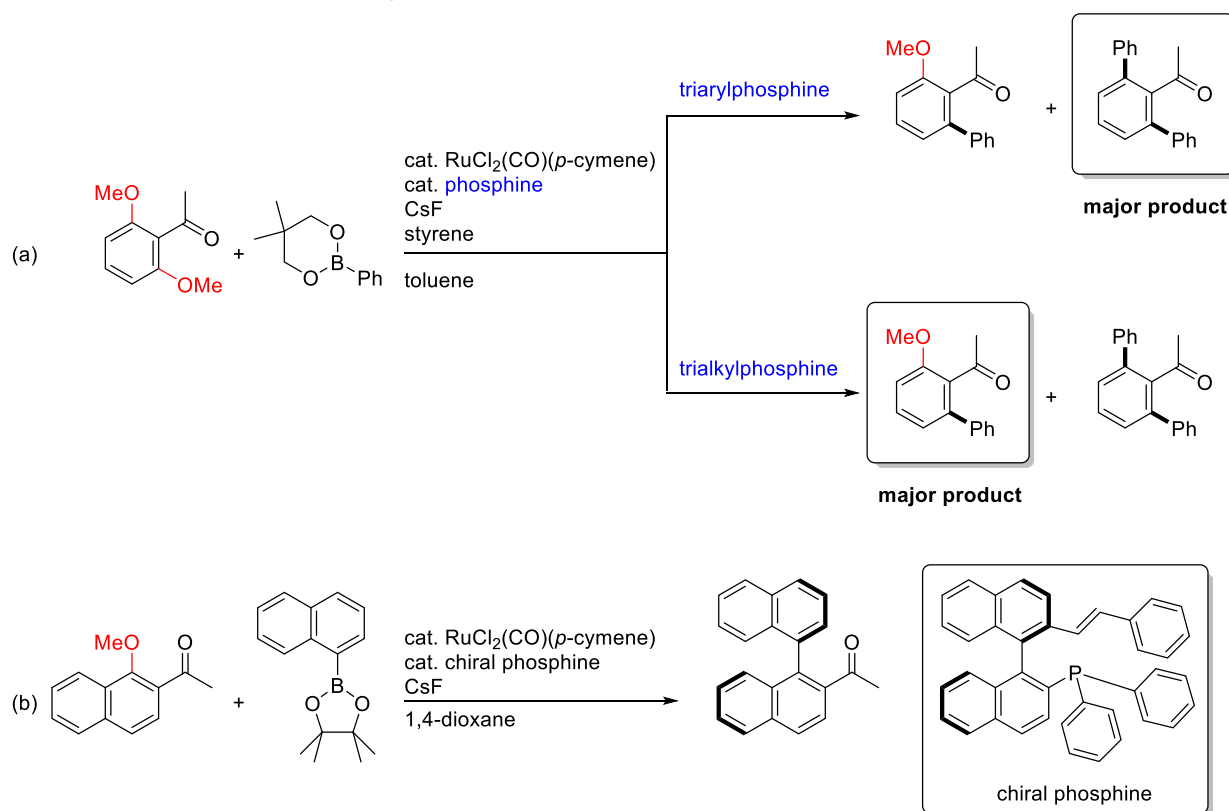
**Fig. 0.2.** Ruthenium-catalyzed selective monoalkenylation of aromatic ketones via the cleavage of Carbon-Heteroatom bonds and its chemoselectivity of bond cleavages.

第2章では、ルテニウム-アルキルホスフィン錯体触媒を用いたオルト位に複数の炭素-酸素結合を有する芳香族ケトンの選択的なモノアリール化反応の開発について述べる。生成物のアルケン部位によるルテニウムの捕捉を利用して生成物選択性を発現させるアルケニル化とは異なり、アリール化では触媒系のみでの選択性の制御が求められる点で興味深い。著者は様々なホスフィン配位子を有するルテニウムカルボニルホスフィン錯体を検討した結果、トリイソプロピルホスフィン配位子として有するクロリドヒドリド錯体とフッ化セシウムおよびスチレンを組み合わせた触媒系を用いて選択的なモノアリール化を達成した(Fig. 0. 3. a)。また、開発したルテニウム-アルキルホスフィン触媒は、芳香族エステル類のオルト位芳香族炭素-酸素結合切断を経るアリール化を進行させることを見出し、天然物 *altertenuol* の形式合成を達成した(Fig. 0. 3. b)。また、本触媒系では炭素-水素結合切断を経るアルケン類とのカップリング反応が進行し難いことを利用し、化学選択的な炭素-水素結合のアリール化反応が進行することを見出した(Fig. 0. 3. c)。



**Fig. 0. 3.** Ruthenium-catalyzed selective monoarylation of aromatic ketones and esters via the cleavage of Carbon-Heteroatom bonds and its application to the formal synthesis of *altertenuol*.

第 3 章では、炭素–ヘテロ原子結合の切断におけるホスフィン配位子が与える生成物選択性に着目して、多様な触媒活性種の系中発生法の開発とそれを利用したアトロプ選択的なビアリール合成法の開発について述べる。従来法ではあらかじめホスフィン配位子を有する触媒前駆体を合成、単離して用いる必要があり、錯体合成や触媒のスクリーニングの煩雑さなどに問題点を有していた。そこで同一の触媒前駆体から様々なホスフィン配位子を加えることで、配位子に紐づけられた特徴を有する触媒活性種の系中発生法の開発を目指した。著者はルテニウムカルボニルアレーン錯体とフッ化セシウムおよびスチレンと各種ホスフィン配位子を組み合わせた触媒系を用いて炭素–酸素結合切断を経るアリール化反応を達成し、さらに本手法ではホスフィン配位子に起因するモノ/ジアリール化の選択性を発現させることに成功した(Fig. 0. 4. a)。さらにアルケン部位を有するキラルなモノホスフィン配位子を用いて、化学選択的な炭素–酸素結合切断を経る、軸不斉を有するビアリール類の不斉合成を達成した(Fig. 0. 4. b)。



**Fig. 0. 4.** Ruthenium-catalyzed selective monoarylation of aromatic ketones via the cleavage of Carbon–Oxygen bonds.

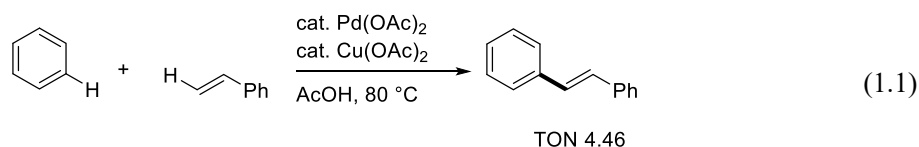
## 本論

### 第1章

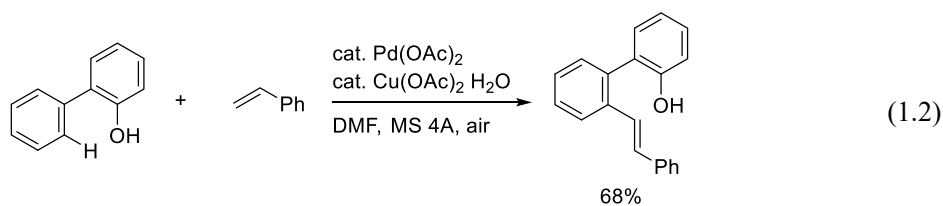
#### トリフェニルホスフィニルテニウム錯体を用いた芳香族ケトンの炭素－ヘテロ原子結合切断を経る選択的なモノアルケニル化反応

##### 緒言

ビニルアレーン骨格は天然物や機能性有機化合物中に広く見られるフラグメントであり、それらの効率的かつ選択的な構築法は活発に研究されている<sup>43</sup>。遷移金属触媒を用いた最も一般的な方法の1つとしてはパラジウム触媒を用いた溝呂木-Heck 反応が挙げられるが、芳香族基質をハロゲン化やメタル化により活性化することが不可欠とされてきた<sup>43d</sup>。炭素－水素結合切断を経る直截アルケニル化反応<sup>44</sup>の先駆的な例として1967年に藤原、守谷らによって量論量のパラジウム触媒を用いたベンゼンとスチレンの酸化的カップリングが報告され<sup>44a</sup>、のちに再酸化剤を共存させて反応の触媒化が達成されている(eq. 1.1)<sup>44b</sup>。しかしながら置換ベンゼンを用いた場合、可能な異性体を全て与えるなど位置選択性に乏しく、有機合成手法としての利用は制限される。

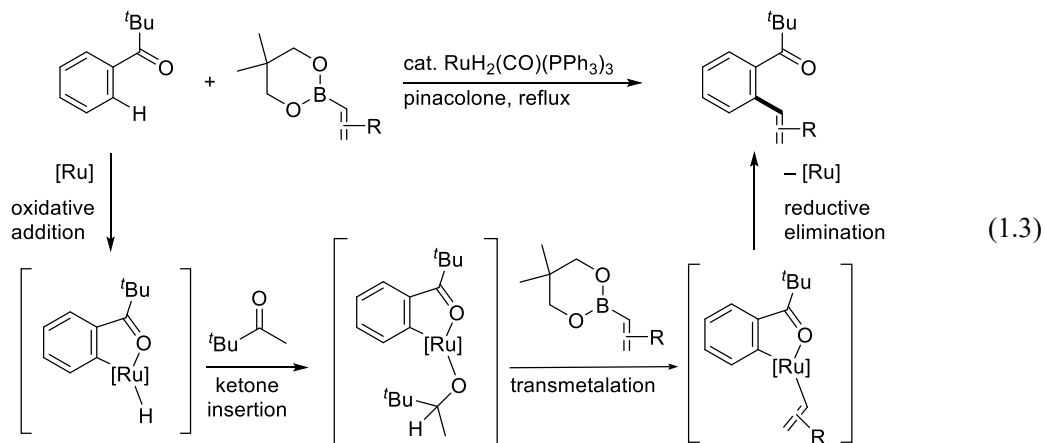


位置選択性の向上には配向基による制御が有力であることから、近年ではキレーションを利用した位置選択的炭素－水素結合切断を経るアルケニル化が活発に研究されてきた。三浦、佐藤らはフェノール性水酸基を配向基とする芳香族化合物の位置選択的なアルケニル化反応を報告している(eq. 1.2)<sup>44c</sup>。

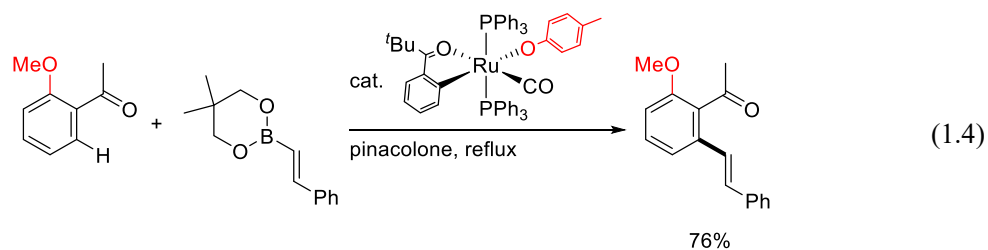


我々の研究グループでは、芳香族ケトンのオルト位炭素－水素結合切断を経るアルケニルホウ素試薬を用いたクロスカップリングを報告している<sup>44k</sup>。反応機構としては、炭素－水素結合のルテニウムへの酸化的付加後に、ルテニウム－ヒドリド間に溶媒のケトン部位が挿入することで金属アルコキシド種が形成される。このアルコキシド-ルテニウム錯体の形成が駆動力となりトランスメタル化が進行し、続く還元的脱離により生成物を与えると同時に触媒が再生する(eq. 1.3)。本手法では溶媒のピナコロンが酸化剤として働いている点が特徴

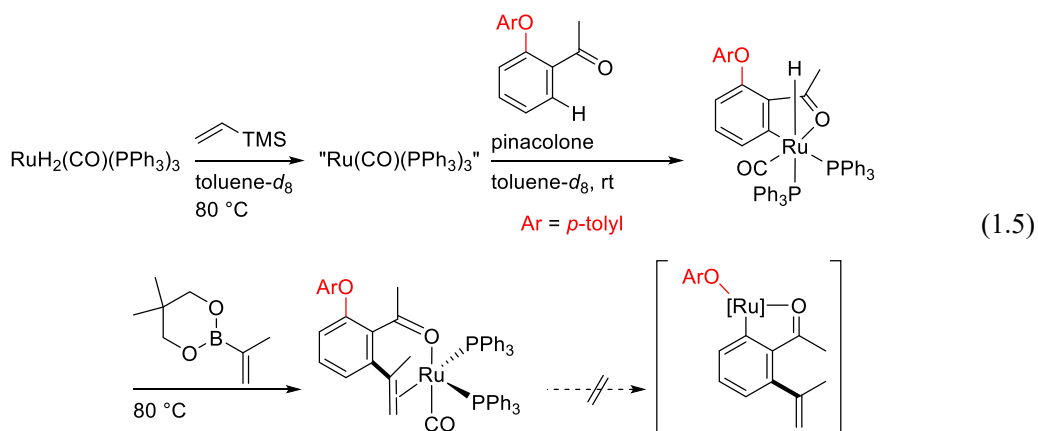
で、切断される結合を酸素あるいは窒素といったヘテロ官能基とすることで、外部酸化剤を必要としない反応への展開が可能である。



その中で、オルト位に炭素－水素結合と炭素－酸素結合を持つ 2'-メトキシアセトフェノンについて、炭素－水素結合切断を経る化学選択的なモノアルケニル化反応を達成している (eq. 1.4) <sup>44l</sup>。

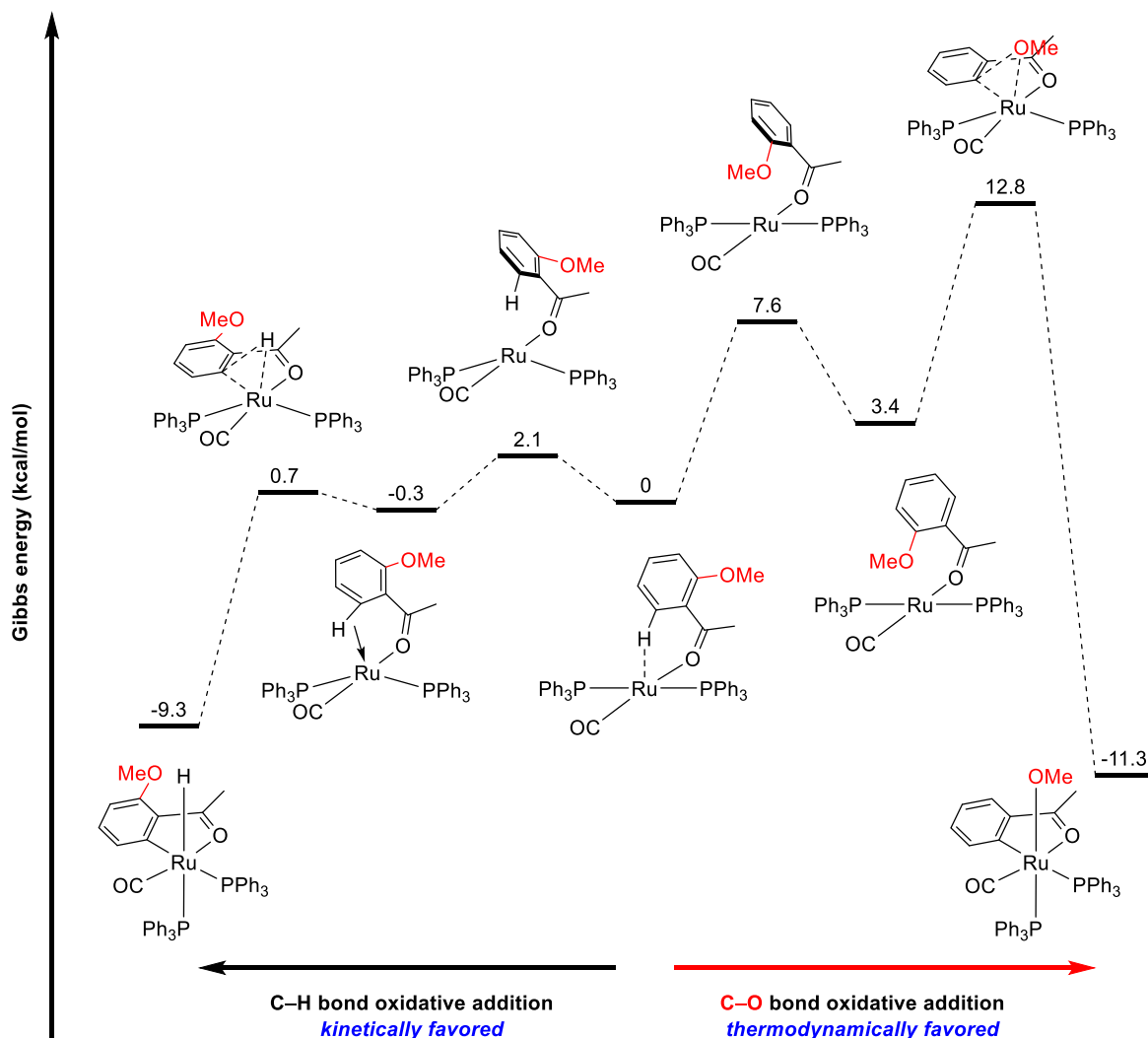


この反応では適切な反応溶媒を選択することで速度論的に切断されやすい炭素－水素結合を化学選択的に反応させている <sup>27b</sup>。また、錯体と基質の化学量論反応において生成物のアルケン部位とカルボニル酸素がルテニウムに二座で配位している錯体が観測されている (eq. 1.5) <sup>44l</sup>。



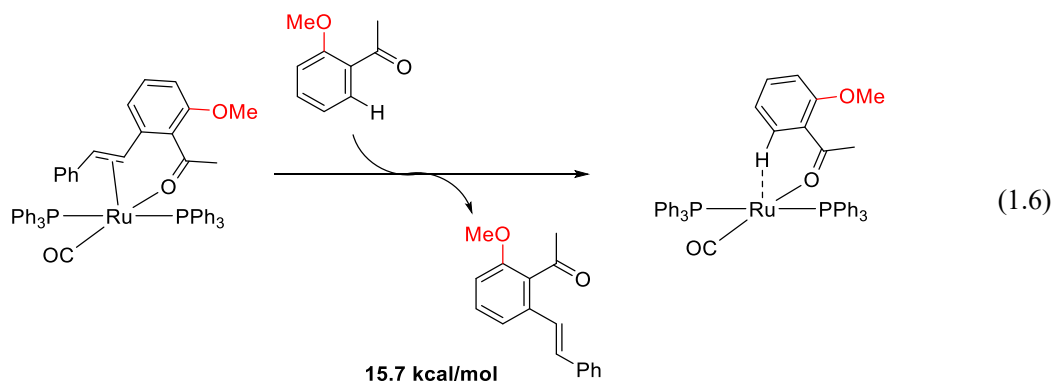
これは触媒活性種として推定している電子豊富な 0 価のルテニウム錯体が  $\pi$  酸性を有するアルケンの配位を受けることで安定化され、活性種がアルケン部位に捕捉されているためと推測される。このことから配向基のカルボニル酸素が炭素－酸素結合側に向きにくく、ルテニウムのさらなる炭素－酸素結合への挿入が抑えられ、ジアルケニル化が進行しにくいと考えている。

Lam, Lin らによる DFT 計算により、本反応における結合切断の選択性およびアルケン部位による活性種の捕捉について、実験結果を支持する結果を得ている<sup>29</sup>。炭素－水素結合のルテニウム 0 価錯体への酸化的付加の障壁は 2.1 kcal/mol であるのに対し、炭素－酸素結合の酸化的付加はヒドリドルテニウム種からの炭素－水素結合の還元的脱離を経るために 22.1 kcal/mol と高いため、速度論的に炭素－水素結合切断が優先する(Fig. 1. 1.)。

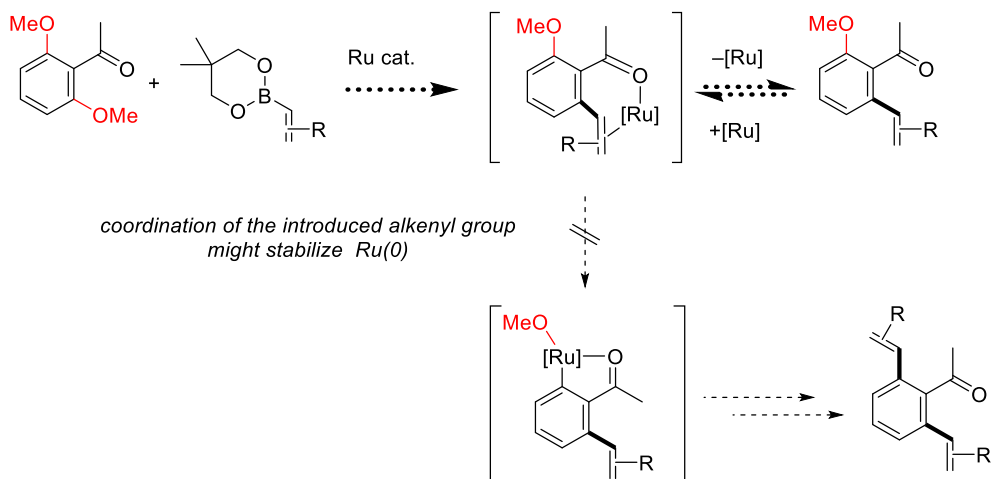


**Fig. 1. 1.** Gibbs energy profile of oxidative addition of C-H bond over C-O bond (DFT with the PBE functional in toluene solvent).<sup>29</sup>

また、生成したアルケン錯体からの芳香族ケトンの交換の障壁は 15.7 kcal/mol となっており、アルケン錯体が触媒サイクルにおける休止状態であり、芳香族ケトンの交換が律速であることを示唆している(eq. 1.6)。



著者は、式 1.4-1.6 および図 1.1 の知見をもとに、オルト位に複数の炭素－酸素結合を有するアセトフェノンにおいても、生成物のアルケン部位と配向基による触媒活性種の捕捉が期待でき、オルト位の反応点のうち一方のみを官能基化させることが可能であると考えた (Fig. 1. 2.)。

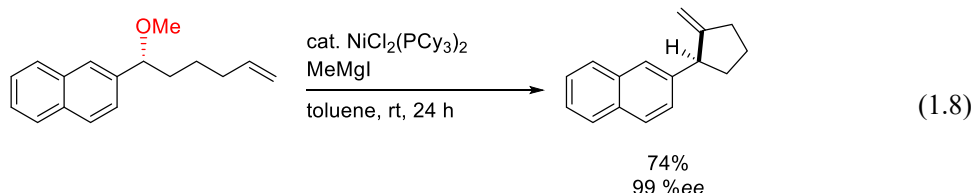
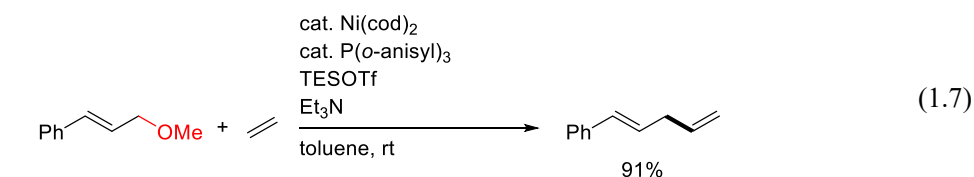


**Fig. 1. 2.** Working hypothesis for selective monoalkenylation of an acetophenone derivative via the C–O bond cleavage.



特に、モノアルケニル化の生成物として得られる芳香環上に酸素官能基を含むスチルベン骨格は、レスベラトロールをはじめ様々な天然有機化合物にみられる骨格でもあるため、高度に酸化された芳香族化合物の選択的分子変換法としても応用性を含んでいる。また、オルト位に異なる官能基を反応点として持つ化合物に対して選択的なモノ官能基化を行うことで、どちらか一方または両方の結合が、切断および官能基化された2種類以上の生成物が得られる。このように非対称な基質を用い、配向基のオルト位の結合切断における化学選択性を調べることで、ルテニウム触媒を用いたアルケニル化反応におけるヘテロ原子上の置換基効果が選択性に与える影響についての知見が得られる。また同時に、ルテニウム錯体が持つ炭素-ヘテロ原子結合の酸化的付加に対する反応性についても興味を持たれる。さらに置換基の電子的、立体的な性質に関する知見は、合成反応においてどのような置換基が結合切断を阻害または促進するかの指標となる。前者では保護基として、後者では置換活性な官能基として利用する際に有用な知見となる。従って、炭素-ヘテロ原子結合の官能基化を多段階合成へ応用することを考えた場合に、基質の設計や反応経路の設定などにも重要な指針を与える。本章ではオルト位に複数の炭素-ヘテロ原子結合を有する様々な芳香族ケトンとアルケニルボロン酸エステルの反応においてルテニウム触媒を用いて検討し、選択的なモノアルケニル化の開発やヘテロ原子上の置換基が反応性におよぼす置換基効果、有用分子の合成などの結果について述べる。

本研究に関連した不活性な炭素-ヘテロ原子結合切断を経るアルケニル化の例は少なく、炭素-酸素結合のアルケニル化は我々の研究グループの系<sup>27a</sup>、Jamison らによるアリルエーテルのアルケニル化(eq. 1.7)<sup>45</sup>、Jarvo らによる第二級ベンジル位メチルエーテルの分子内溝呂木-Heck 反応 (eq. 1.8)<sup>46</sup> のみであり、炭素-窒素結合のアルケニル化に関しては我々の研究グループの系<sup>37a</sup>に限られている。



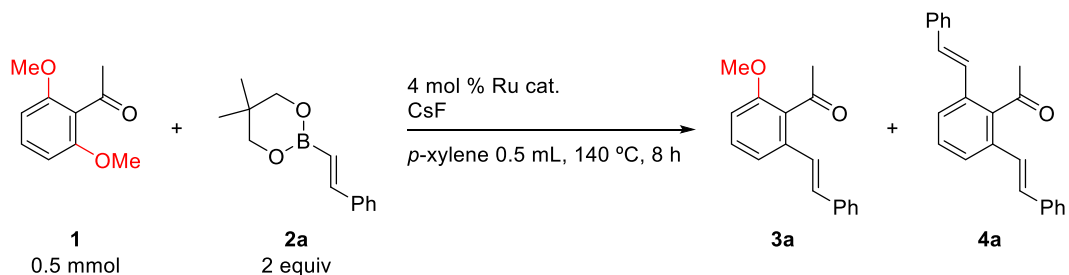
## 第 1 節 炭素－酸素結合切断を経る芳香族ケトンの選択的モノアルケニル化反応の開発

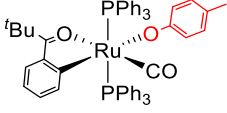
### § 1. 1. 1. 触媒検討

オルト位に複数の炭素－酸素結合を有する芳香族ケトンとして 2',6'-ジメトキシアセトフェノン (**1**) と  $\beta$ -スチリルボロン酸エステル **2a** を用いて、芳香族炭素－酸素結合切断を経る選択的モノアルケニル化反応の開発を目指した。

まず 4 種類の錯体に関して検討を行った (Table 1. 1. 1.)。RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>27a</sup> を用いた場合、モノアルケニル化体 **3a** が NMR 収率 57% で得られ、ジアルケニル化体 **4a** はわずか 6% で生成し、高い選択性でモノアルケニル化が進行することが分かった (entry 1)。炭素－水素結合切断を経るアルケニル化において高活性であった錯体 **5**<sup>44i</sup> を用いたところ、**3a** が NMR 収率 80% と高収率かつ高選択的に得られた (entry 2)。錯体 **5** がホスフィン配向子を 2 つ有していることに着目し、RuCl(TMS)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> および RuH(OAc)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**6**) を用いたところ、中程度の収率で目的物 **3a** を得た (entries 3-4)。RuCl(TMS)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> はフッ化セシウムを添加することで活性種として想定している低原子価錯体を効率良く与えると考え、各種錯体に対し 2 当量となる 8 mol % のフッ化セシウムを添加して反応を行った。その結果 RuCl(TMS)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> および **6** を用いた場合に反応性が向上し、**3a** をそれぞれ 76%、83% で得た (entries 7-8)。そこで entry 8 の条件をもとに添加剤の検討を行った。

**Table 1. 1. 1.** Ruthenium-catalyzed selective C–O monoalkenylation of **1** with **2a**.



entry	Ru cat.	CsF	NMR results <sup>a</sup>		
			conversion	yield of <b>3a</b>	yield of <b>4a</b>
1	RuH <sub>2</sub> (CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	none	63%	57%	6%
2	 ( <b>5</b> )	none	85%	80%	5%
3	RuCl(TMS)(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	none	36%	35%	1%
4	RuH(OAc)(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>6</b> )	none	72%	69%	3%
5	RuH <sub>2</sub> (CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	8 mol %	61%	55%	5%
6	<b>5</b>	8 mol %	63%	58%	3%
7	RuCl(TMS)(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8 mol %	82%	76%	6%
8	<b>6</b>	8 mol %	90%	83%	7%

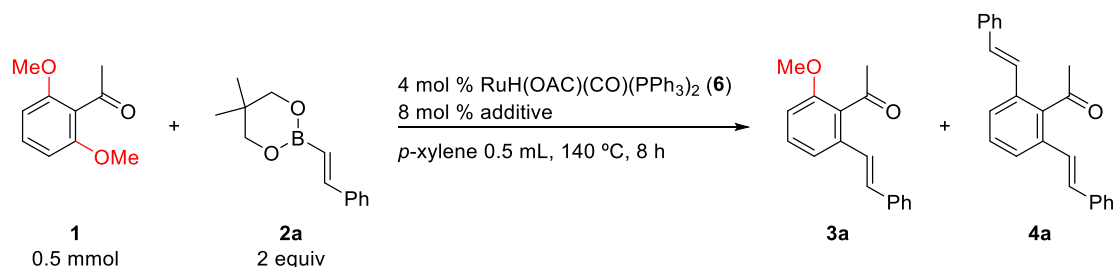
a) 1,3-Dihydroisobenzofuran was used as an internal standard.

### § 1. 1. 2. 添加剤の検討

添加剤として各種フッ化物塩、セシウム塩などを検討した(Table 1. 1. 2.)。フッ化セシウム、フッ化カリウム、フッ化ナトリウムの各種フッ化物塩を添加剤として用いたところ、全ての場合において添加剤を用いない条件に比べて収率に向上が見られ、フッ化セシウムが最も良い結果を与えた(entries 1-4)。炭酸セシウムや酢酸セシウムなどその他のセシウム塩でも**3a**の収率は向上し(entries 5-6)、炭酸カリウムにおいても添加剤の効果が見られた(entry 7)。したがって、添加剤としてはフッ化セシウムが最適と判断した(entry 2)。

これらの反応において、いずれの塩を用いた場合にも溶媒への溶解度は低い。しかしながら高温での反応を行っているために、わずかに溶解した塩がルテニウム錯体と反応し、触媒活性種である低原子価ルテニウム種の生成を加速していると考えている。

**Table 1. 1. 2.** Screening of additives.

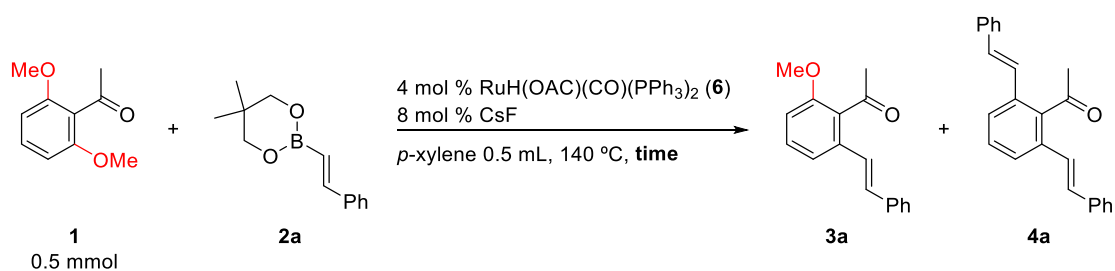


entry	additive	NMR results		
		conversion	yield of <b>3a</b>	yield of <b>4a</b>
1	none	72%	69%	3%
2	CsF	90%	83%	7%
3	KF	78%	74%	3%
4	NaF	82%	77%	4%
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	87%	80%	6%
6	CsOAc	81%	77%	4%
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	88%	81%	5%

### § 1. 1. 3. ボロン酸エステルの当量と反応時間の検討

反応時間とボロン酸エステルの当量を検討した(Table 1. 1. 3.). 反応時間を 4、8 および 16 時間としたところ、**3a** はそれぞれ NMR 収率 73%、83% および 81% で得られ、8 時間程度で収率が最大となることが分かった(entries 1-3). また、ボロン酸エステルをそれぞれ 1.5、2.0 および 2.5 当量としたところ、**3a** は NMR 収率 73%、83% および 83% で得られたため(entries 2, 4 and 5)、2.0 当量が反応を効率良く進行させる十分量であると判断した。そこで entry 2 の条件を本反応の最適条件とした。

**Table 1. 1. 3.** Optimization of reaction condition.

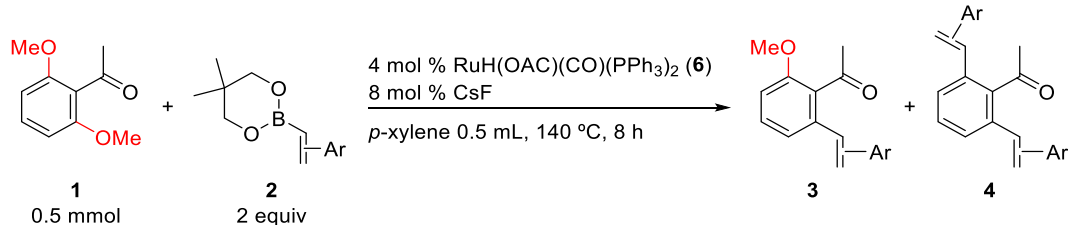


entry	boronate	time	NMR results		
			conversion	yield of <b>3a</b>	yield of <b>4a</b>
1	2.0 equiv	4 h	77%	73%	4%
2	2.0 equiv	8 h	90%	83%	7%
3	2.0 equiv	16 h	93%	81%	11%
4	1.5 equiv	8 h	78%	73%	5%
5	2.5 equiv	8 h	91%	83%	8%

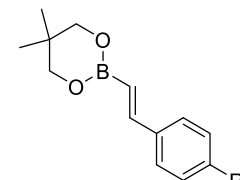
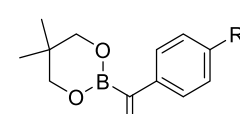
#### § 1. 1. 4. スチリルボロン酸エステルの適用範囲に関する検討

最適条件を用いて様々な置換基を有するアルケニルボロン酸エステルの適用範囲の検討を行った(Table 1. 1. 4.)。無置換の  $\beta$ -スチリルボロン酸エステル **2a** を用いたとき、単離収率 79%で **3a** が得られ、この時ジアルケニル化体 **4a** は 7%であった(entry 1)。パラ位に電子供与性のメトキシ基やメチル基を持つスチリルボロン酸エステルも適用可能であり、良好な収率で目的物 **3b,c** を得たものの、ジアルケニル化体 **4b,c** の収率は無置換の場合と比べて増加した(entries 2 and 3)。パラ位に電子求引性のクロロ基を有するスチリルボロン酸エステル **2d** を用いた場合にも同様に高収率で **3d** を与え、この時 **4d** の生成量は低下した(entry 4)。トリフルオロメチル基を有するスチリル基の導入では反応時間を 24 時間に延長することで収率 75%に向上した(entry 5)。これはスチリル基上に電子求引性の官能基が置換されたことでアルケン部分がより  $\pi$ 酸性となり、アルケン錯体が安定化することで触媒回転速度が遅くなったことが原因だと考えられる。また、ジアルケニル化体の生成量が低下していることから、生成物のアルケン部位とカルボニル酸素による触媒活性種の捕捉がより効率よく起きていることが推測できる。パラ位にアセトキシ基を有するスチリルボロン酸エステルでは反応はほぼ進行せず、本反応には適用できなかった(entry 6)。これは、アセトキシ基の切断による触媒の失活が原因であると考えられる。立体的に嵩高い  $\alpha$ -スチリル基の導入は 40 時間と反応時間を延ばすことで、収率 52%で **3g** が得られた(entries 7)。

**Table 1. 1. 4.** Ruthenium-catalyzed selective C–O monoalkenylation of **1** with various styrylboronates **2**.



Reaction scheme showing the monoalkenylation of **1** (0.5 mmol) with boronate **2** (2 equiv) to form products **3** and **4**. The reaction conditions are 4 mol %  $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  (**6**), 8 mol %  $\text{CsF}$ , *p*-xylene 0.5 mL, 140 °C, 8 h.

entry	boronate	R	2	isolated yields	
				3	4
1		H	<b>2a</b>	79%	7%
2		OMe	<b>2b</b>	73%	11%
3		Me	<b>2c</b>	72%	10%
4		Cl	<b>2d</b>	74%	3%
5		CF <sub>3</sub>	<b>2e</b>	75% (24 h)	trace
6		OAc	<b>2f</b>	trace	not detected
7		H	<b>2g</b>	52% (40 h)	2%

§ 1. 1. 5. アルキル置換基を有するアルケニルボロン酸エステルの適用範囲に関する検討

続いてアルキル置換基を有するアルケニルボロン酸エステルの検討を行った (Table 1. 1. 5.). *E* 体の基質 **2h** を用いた 1-プロペニル基の導入では反応時間 8 時間において収率 29%、*E/Z* 比 90:10 でモノアルケニル化体 **3h** が得られた (entry 1)。反応時間を 24、40 時間と延長したところ、それぞれ **3h** が 44%、42% で得られ、反応系中での触媒の失活が示唆される結果を得た (entries 2-3)。添加剤として 2 当量のスチレンを加えたところ反応が効率よく進行し、**3h** が 79% で得られた (entry 4)。2-メチルプロペニルボロン酸エステル **2i** を用いた場合は、スチレンを添加しない条件ではほとんど反応が進行しなかったものの、添加により高収率で **3i** を与えた (entries 5-6)。2-プロペニル基の場合も同様に、スチレンの添加が必要となった (entries 7-8)。

**Table 1. 1. 5.** Ruthenium-catalyzed selective C–O monoalkenylation of **1** with various alkyl-substituted alkenylboronates **2**.

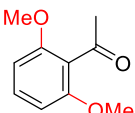
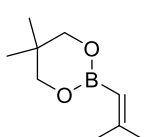
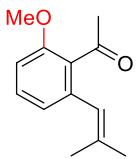
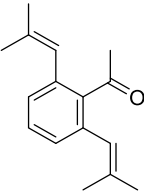
entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<b>2</b>	styrene	time	isolated yield of <b>3</b>	<i>E/Z</i>
1	H	H	Me	<b>2h</b>	none	8 h	29%	90:10
2				<b>2h</b>	none	24 h	44%	90:10
3				<b>2h</b>	none	40 h	42%	90:10
4				<b>2h</b>	2 equiv	8 h	79%	91: 9
5	H	Me	Me	<b>2i</b>	none	8 h	4%	
6				<b>2i</b>	2 equiv	8 h	74%	
7	Me	H	H	<b>2j</b>	none	8 h	30%	
8				<b>2j</b>	2 equiv	8 h	80%	

#### § 1.1.6. スチレンの効果に関する検討

スチレンの添加により収率にどのような変化があるのかを確認するため、スチレンを加えない場合と、スチレンを反応後に添加した場合と反応前に添加した場合の計 3 通りの実験を行った(Table 1.1.6.)。まず、スチレンを加えない場合、反応時間 16 および 24 時間のいずれの段階においても反応の進行は著しく抑制されており、16 時間後からの収率の向上がないことを確認した(entries 1 and 2)。反応 16 時間後にスチレンを 2 当量添加し、さらに 8 時間反応させると **3h** の収率は 14%に向上したことから、スチレンによって触媒活性が若干回復することが観測された(entry 3)。また、スチレンを最初から加えた場合には問題なく反応が進行しているため、スチレンによって触媒の失活が抑えられていることが強く示唆されているものの、失活した錯体の構造の同定には至らなかった。おそらく $\pi$ 酸のスチレンを添加することにより、触媒活性種である 0 価ルテニウム種が安定化されることで失活を防いでいると考えられる。



**Table 1. 1. 6.** Ruthenium-catalyzed C–O alkenylation of **1** with **2h** under various conditions.

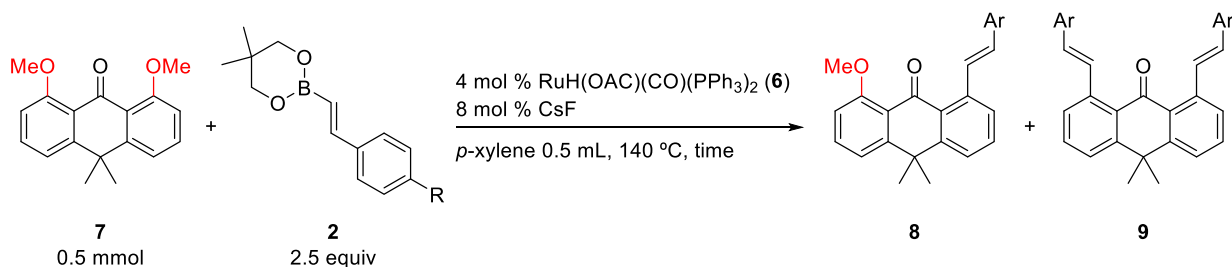
entry	reaction condition			
1	 <b>1</b> 0.5 mmol 89% recovery	+	 <b>2h</b> 2 equiv	<div> <div>           4 mol % <b>6</b>            8 mol % CsF            p-xylene 0.5 mL            140 °C, 16 h         </div> <div>→</div> </div> <div>   <b>3h</b>            5%         </div> + <div>   <b>4h</b>            5%         </div>

#### § 1.1.7. アントロン誘導体を基質としたモノアルケニル化の検討

骨格の異なる基質として 2 つの芳香環上にそれぞれ 1 つのメトキシ基を有するアントロン誘導体 **7** での検討を行った(Table 1.1.7.)。基質の特徴として、それぞれのメトキシ基の切断に使われるカルボニル酸素の孤立電子対が左右で異なるため、ジアルケニル化の生成は段階的に進行することが予測される。すなわち、アセトフェノン誘導体に比べてモノアルケニル化は比較的困難である(Fig. 1.1.7.)。

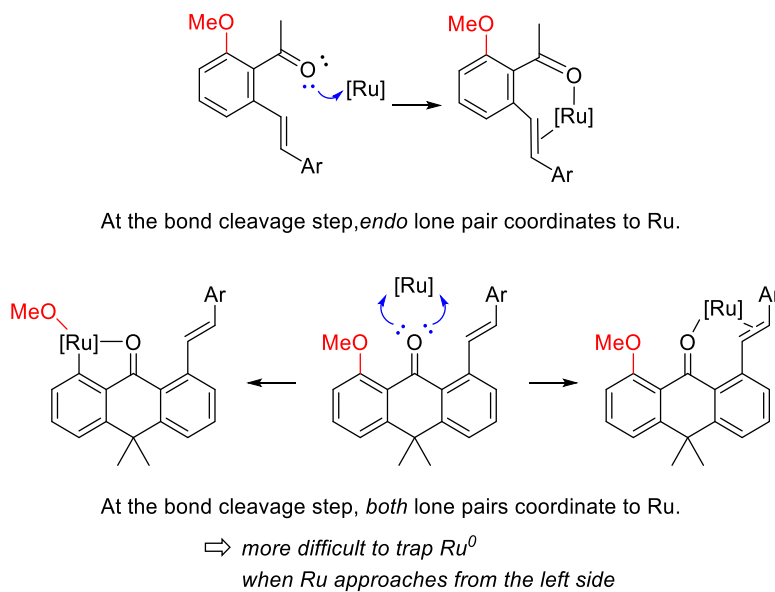
スチリル基の導入では反応時間 7 時間において、モノアルケニル化体 **8a** が単離収率 68% で得られ、同時にジアルケニル化体 **9a** が 21% で得られた(entry 1)。また、4 当量のボロン酸エステル **2a** を用いて 36 時間反応させたところ、生成物はジアルケニル化体 **9a** に収束し、収率 99% で得られた(entry 2)。パラ位に電子供与性のメトキシ基を有するスチリル基の導入ではアルケニル化体 **8b** および **9b** がそれぞれ 65%、22% で得られ、生成物選択性は無置換の場合と比べて低下した(entry 3)。一方、パラ位に電子求引性のトリフルオロメチル基を有するスチリルボロン酸エステル **2e** を反応に用いたところ、モノアルケニル化体 **8e** は 61% の収率であったが、ジアルケニル化体 **9e** の生成は 11% にまで抑えられ、最も良い選択性で目的物が得られた(entry 4)。

**Table 1. 1. 7.** Ruthenium-catalyzed selective C–O monoalkenylation of anthrone derivative **7** with various styrylboronates **2**.



entry	R	<b>2</b>	time	results	
				yield of <b>8</b>	yield of <b>9</b>
1	H	<b>2a</b>	7 h	68%	21%
2 <sup>a</sup>	H	<b>2a</b>	36 h	not detected	99%
3	OMe	<b>2b</b>	5 h	65%	22%
4	CF <sub>3</sub>	<b>2e</b>	24 h	61%	11%

a) 4 equiv of boronate **2a** was used.



**Fig. 1. 1. 7.** A possible explanation of relative reactivity of bond cleavage between an acetophenone derivative and an anthrone derivative.

## 第 2 節 モノアルケニル化における炭素－ヘテロ原子結合切断の化学選択性

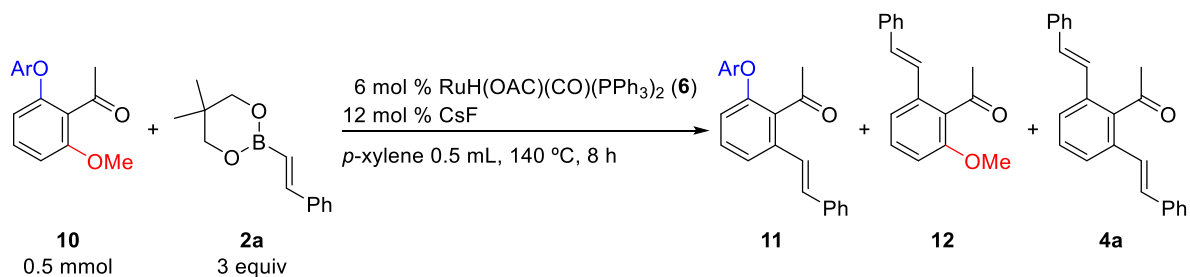
### § 1. 2. 1. オルト位にアリーロキシ基とメトキシ基を持つアセトフェノン誘導体のモノアルケニル化

オルト位に異なる炭素－酸素結合を有するアセトフェノン誘導体 **10** を用いて酸素上の置換基効果を調べることにした。まずオルト位の一方をメトキシ基で固定し、もう一方のオルト位に各種アリーロキシ基を導入したアセトフェノン誘導体 **10a-10d** と  $\beta$ -スチリルボロン酸エステル **2a** を用いてアルケニル化反応の検討を行った(Table 1. 2. 1.)。

オルト位にメトキシ基とフェノキシ基を導入した基質 **10a** では、メトキシ基側で選択的にアルケニル化が進行した生成物 **11a** を NMR 収率 55%、アリーロキシ基側で反応したアルケニル化体 **12a** が NMR 収率 7%で得られ、メトキシ基の切断が優先する結果を得た(entry 1)。ボロン酸エステル **2a**、ルテニウム触媒 **6** およびフッ化セシウムの量をそれぞれ 1.5 倍にすることで収率および選択性が向上し、生成物比約 9:1 の選択性で **11a** が主生成物として得られた(entry 2)。続いて、アリール基上のパラ位に電子求引性のトリフルオロメチル基を置換したアセトフェノン誘導体 **10b** を用いたところ、メトキシ基の切断が優先したアリールエーテル **11b** が NMR 収率 59%で主生成物として得られたものの、アリーロキシ基が切断されたモノアルケニル化体 **12a** およびジアルケニル化体 **4a** を 10%程度の収率で与えた(entry 3)。パラトリロキシ基を持つ基質 **10c** では無置換の場合と同等の結果が得られた(entry 4)。より電子供与性の高いメトキシ基を置換したアセトフェノン **10d** を反応に用いたところ、選択性は低下し、生成物比約 6:1 の比率でメトキシ基が切断されたアルケニル化体 **11d** を主生成物として得た(entry 5)。

以上より、配向基のオルト位にメトキシ基とアリーロキシ基を持つ基質 **10a-d** でのアルケニル化反応では、置換基の特徴として立体的に小さく、より電子供与性の高いメトキシ基が優先的に切断されることが見出された。この結果はアリーロキシ基と比較して、メトキシ基の脱離能が低いにも関わらず優先して反応したことは興味深い知見である。

**Table 1. 2. 1.** Ruthenium-catalyzed chemoselective C–O alkenylation of acetophenone derivatives bearing methoxy and aryloxy group **10** with **2a**.



entry	<b>10</b>	NMR results <sup>a</sup>			
		conversion	yield of <b>11</b>	yield of <b>12</b>	yield of <b>4a</b>
1 <sup>b</sup>		72%	55%	7%	2%
2	<b>10a</b>	85%	71%	8%	4%
3		79%	59%	8%	10%
4		84%	70%	9%	4%
5		82%	66%	11%	4%

a) 1,3-Dihydroisobenzofuran was used as an internal standard.

b) 2 equiv of **2a**, 4 mol % of **6**, 8 mol % of CsF was used.

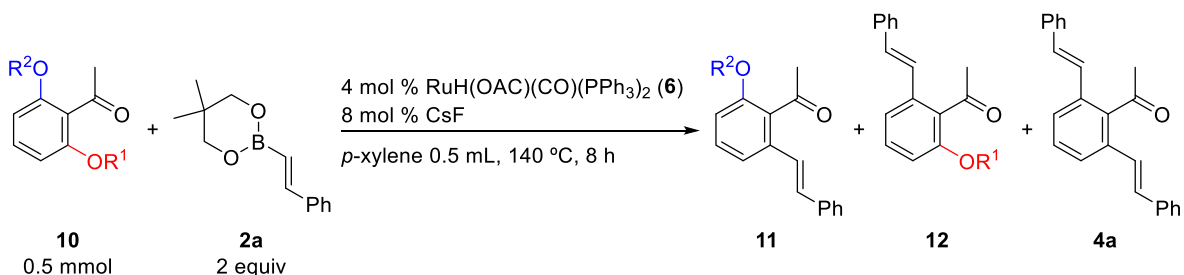
### § 1.2.2. オルト位に異なるアルコキシ基を持つアセトフェノン誘導体のモノアルケニル化

オルト位に異なるアルキルエーテルを導入したアセトフェノン誘導体 **10e-10h** での検討を行った。

メトキシ基とエトキシ基をオルト位に有する基質 **10e** では、メトキシ基の切断が優先的に起こり、メトキシ基およびエトキシ基がそれぞれアルケニル基に置換された生成物 **11e** および **12e** が約 2:1 の比率で得られた(entry 1)。置換基の立体的な差がより大きいメトキシ基とイソプロポキシ基を持つ基質 **10f** の反応では、メトキシ基が切断されてアルケニル化された生成物 **11f** が単離収率 68%で高選択的に得られた一方、イソプロポキシ基がアルケニル基に置換された生成物 **12a** はわずか 5%で得られるのみであった(entry 2)。基質 **10f** の反応時間を 24 時間に延長したところ収率が向上し、生成物 **11f** を単離収率 80%、生成物比 20:1 で与えた(entry 3)。これは、entry 2 および 3 においてそれぞれ単離による結果であるため、生成物 **12f** の収率に関しては多少の誤差が生じているためと考えている。entries 1-3 ではアルキル基の電子的性質は変化させずに立体的な嵩高さの比較を行ったが、電子的影響が異なる 2, 2-トリフルオロエトキシ基を導入した基質 **10g** を用いて行った(entry 4)。その結果、より電子供与性の高いメトキシ基が高選択的に切断されたアルケニル化体 **11g** が収率 61%で得られ、副生成物 **12a** は 4%に抑えられた。続いて 2 つのアルコキシ基の立体的な差を軽減させるため **10g** のメトキシ基をエトキシ基とした基質 **10h** を用いて検討を行ったところ、選択性は低下したが、より電子供与性の高いエトキシ基の切断が優先した(entry 5)。基質 **10h** での検討を反応時間 24 時間として行ったが、主生成物の収率は向上せず副生成物 **12b** および **4a** の収率が増加した(entry 6)。

以上の結果より、アセトフェノンのオルト位に異なるアルコキシ基を持つ基質では、酸素上の置換基の電子供与性が低い、または置換基が嵩高くなるにつれて切断されにくくなる傾向が見出された。アルキルエーテル切断の選択性に関しては、Wang、内山らのニッケル触媒によるナフトール誘導体と有機亜鉛試薬の反応においても同様な立体的影響が報告されている(Scheme 1.2.2.)<sup>17a</sup>。

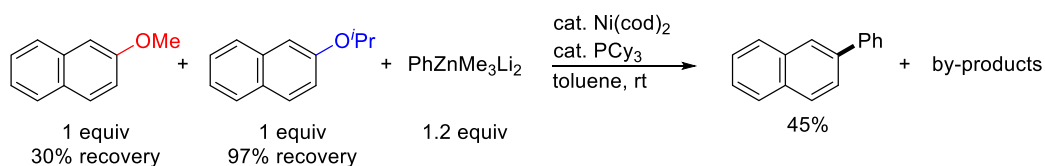
**Table 1. 2. 2.** Ruthenium-catalyzed chemoselective C–O alkenylation of acetophenone derivatives bearing two different alkoxy groups **10** with **2a**.



entry	<b>10</b>	results			
		conversion	yield of <b>11</b>	yield of <b>12</b>	yield of <b>4a</b>
1		82%	49%	27%	6%
	<b>10e</b>				
2		73%	68%	5%	trace
	<b>10f</b>				
3 <sup>a</sup>	<b>10f</b>	84%	80%	4%	trace
4		77%	61%	4%	3%
	<b>10g</b>				
5		62%	45%	13%	3%
	<b>10h</b>				
6 <sup>a</sup>	<b>10h</b>	26%	44%	19%	5%

a) 24 h

**Scheme 1. 2. 2.** Nickel-catalyzed competition reaction of naphthol derivatives bearing methoxy and isopropoxy group reported by Wang and Uchiyama.



§ 1.2.3. オルト位にジメチルアミノ基とメトキシ基を持つアセトフェノン誘導体での検討

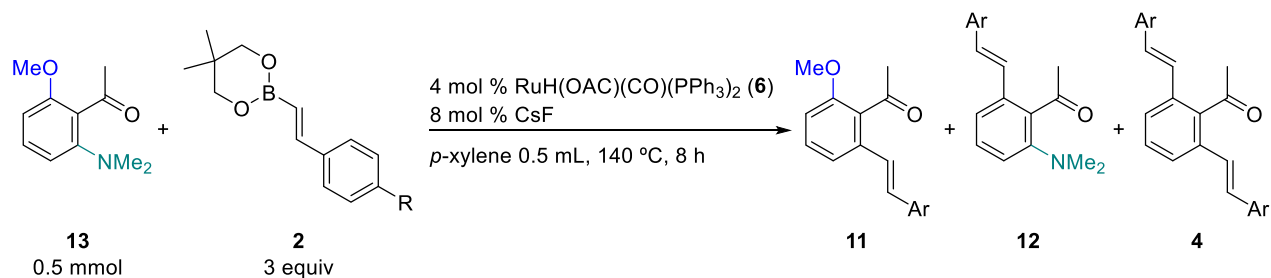
不活性な炭素-酸素結合と炭素-窒素結合の比較を行うため、ジメチルアミノ基とメトキシ基を持つアセトフェノン誘導体 **13** について電子供与性および電子求引性置換基を有するスチリル基の導入を検討した。

ボロン酸エステル **2a** を用いてアルケニル化を行ったところ、炭素-窒素結合側でのみ反応したアルケニル化体 **3a** を収率 90% で得た(entry 1)。メトキシ基を有するボロン酸エステル **2b** を用いた場合も炭素-窒素結合側での反応のみが観測され、**3b** が収率 63% で得られ、反応時間を 24 時間に延長することで 73% まで収率が向上し、同時に 17% のジアルケニル化体 **4b** が生成した(entries 2-3)。電子求引性のトリフルオロメチル基を有するボロン酸エステル **2e** を用いた反応では炭素-窒素結合側のスチリル化が大きく優先するものの、炭素-酸素結合側でカップリングした生成物 **12e** が少量生成することが確認された(entries 4-5)。

以上より、オルト位にジメチルアミノ基とメトキシ基を持つアセトフェノン誘導体 **13** におけるアルケニル化反応ではより電子供与性の高いジメチルアミノ基の切断が選択的に進行することが分かった。ジメチルアミノ基とメトキシ基の切断における選択性については、Snieckus らによって  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  を用いたベンズアミド類のフェニル化において、分子間反応であるが炭素-窒素結合の切断が優先するという同様な傾向が発現することが報告されている(Scheme 1.2.3)<sup>38</sup>。



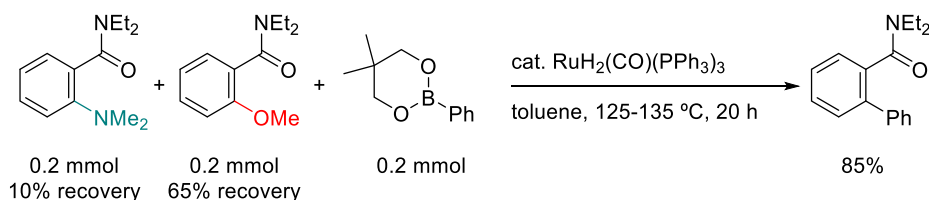
**Table 1. 2. 3.** Ruthenium-catalyzed selective C–N alkenylation of acetophenone derivatives **13** with various alkenylboronate **2**.



entry	R	<b>2</b>	results			
			conversion	yield of <b>11</b>	yield of <b>12</b>	<b>4</b>
1	H	<b>2a</b>	92%	90%	not detected	2%
2	OMe	<b>2b</b>	69%	63%	not detected	not detected
3 <sup>a</sup>		<b>2b</b>	>99%	73%	not detected	17%
4	CF <sub>3</sub>	<b>2e</b>	86%	65%	detected by GCMS	trace
5 <sup>a</sup>		<b>2e</b>	>99%	74%	2%	trace

a) 24 h

**Scheme 1. 2. 3.** Ruthenium-catalyzed competition reaction of *N,N*-diethylbenzamide derivatives bearing methoxy and dimethylamino group at ortho positions reported by Snieckus and coworker.<sup>38</sup>



#### § 1.2.4. 炭素-ヘテロ原子結合切断の化学選択性の考察

アセトフェノン誘導体での選択的モノアルケニル化により得られた相対的なヘテロ官能基の切断されやすさを考える(Table 1.2.4.1.)。

まず、メトキシ基とアリーロキシ基の比較では立体的に小さく、電子供与性の高いメトキシ基が優先して切断される。これら2つのアルコキシドの共役酸の脱離能を比較すると、より劣った脱離基であるメトキシドが変換されている点で興味深い(Table 1.2.4.2.)。異なるアルコキシ基同士の比較では、立体的により小さいメトキシ基が切断されやすく、イソプロポキシ基やトリフルオロエトキシ基を持つ基質のとき、その選択性は大きく向上した。メトキシ基とエトキシ基およびイソプロポキシ基を持つ基質を用いた反応の結果の比較より、酸素上の置換基の電子的差があまりない場合、立体的に小さいメトキシ基が優先して切断される傾向にあることが分かる。また、メトキシ基とエトキシ基およびトリフルオロエトキシ基の比較により、電子的により優れた脱離基は切断されにくいことが示唆される結果を得た。メトキシ基とジメチルアミノ基の比較では、立体的に大きく、より電子供与性の高いジメチルアミノ基側でのみ選択的にカップリング反応は進行した。脱離能に関してはメトキシ基がジメチルアミノ基に比べて圧倒的に優れているため、結合切断の過程では立体的要因ではなく電子的効果が反応性に大きく影響したと考えられる。

以上より、本反応ではヘテロ原子上に立体的に小さく、より電子供与性の高い置換基を持つ炭素-ヘテロ原子結合が優先して切断されることが明らかとなった。特に、メトキシ基とトリフルオロエトキシ基、フェノキシ基およびジメチルアミノ基の比較において脱離能の低い結合が選択的に切断され、通常の酸化的付加<sup>47</sup>とは異なる電子的傾向が観測されている<sup>37c,48</sup>。従って本反応では複数の反応点の内、より電子的に切断されにくい結合を優先して官能基化できることから、段階的反応の際に保護、脱保護の工程を経ずに、逐次的に官能基の導入を行えると期待され、新しい作業仮説に基づいた目的化合物の合成戦略の設計が可能になると考えられる。


我々の研究グループではこれまでに、ルテニウムカルボニルホスフィン錯体とオルトアニリン誘導体との量論反応における芳香族炭素-窒素切断の競争実験において同様な電子的傾向が現れることを見出している(Scheme 1.2.4.1.)<sup>37c</sup>。この検討で、パラ位に電子供与性の高い置換基を有するアニリン誘導体の炭素-窒素切断が相対的に速いことが示唆される結果が得られていることから、より電子豊富なアミノ基の配位が強く、配位の強さが酸化的付加の選択性に寄与していると考えている。従って本反応においても同様に、酸化的付加の前段階としてヘテロ原子のルテニウムへの配位の過程が存在し、2つの置換基の配位の平衡によって選択性が得られていると推測している(Scheme 1.2.4.2.)。また、脱離能の低い置換基での結合切断が優先することから、その切断の過程は芳香族求核置換を経る酸化的付加ではなく、協奏的な酸化的付加による切断であると推測できる。

電子的により不活性な  $sp^2$  炭素–酸素結合の切断が優先されるカップリング反応の例は Martin らによって報告されている<sup>48b</sup>。Martin らの系では Grignard 試薬が Lewis 酸として働き、より電子供与性の高い酸素を活性化するため、酸化的付加がより不活性な  $sp^2$  炭素–酸素結合側で起こると説明している(Scheme 1. 2. 4. 3.)。

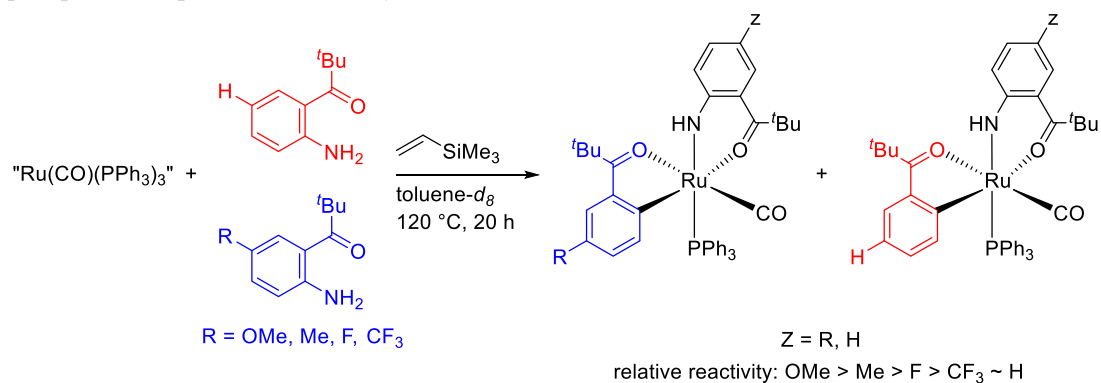
**Table 1. 2. 4. 1.** Estimation of the relative easiness of cleavage among the C–O and C–N bonds.

relative easiness of cleavage		characters of the preferred group		
		sterics	electronics	
MeO	>	ArO	smaller	more donating (worse leaving group)
MeO	>	EtO, <sup>t</sup> PrO	smaller	less donating (better leaving group)
MeO, EtO	>	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	smaller	more donating (worse leaving group)
Me <sub>2</sub> N	>>	MeO	larger	more donating (worse leaving group)

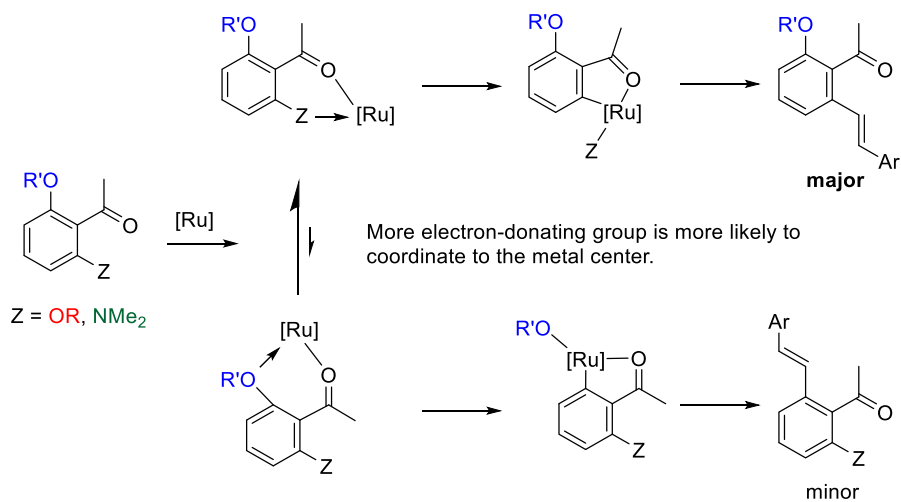
**Table 1. 2. 4. 2.** Bordwell's pKa values for conjugate acid of the cleavage bonds.<sup>49</sup>

conjugate acid of the cleavage bond	pKa
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	18.0
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	19.1
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	18.9
4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	15.3
MeOH	29.0
EtOH	29.8
<sup>t</sup> PrOH	30.3
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	23.5
 (Me <sub>2</sub> NH has not been evaluated)	44

**Scheme 1. 2. 4. 1.** Aryl amido ruthenium complexes formed by the reaction of Ruthenium carbonyl phosphine complex with ortho-acylanine derivatives. <sup>37c</sup>



**Scheme 1. 2. 4. 2.** A possible explanation of unconventional chemoselectivity at the bond cleavage step.



**Scheme 1. 2. 4. 3.** Nickel-catalyzed stereoselective phenylation of inert C–O bond via “non-classical” oxidative addition reported by Martin and coworker.<sup>48b</sup>





### 第3節 オルト位に炭素–水素および炭素–酸素結合を有するベンゾフェノン誘導体の化学選択的モノアルケニル化反応

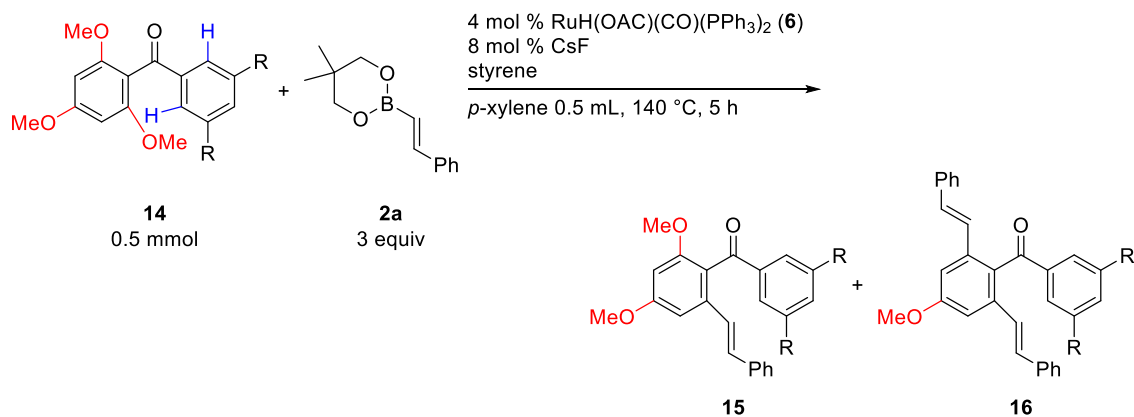
#### § 1.3.1. ベンゾフェノン誘導体での反応最適化

オルト位に炭素–水素および炭素–酸素結合を有するベンゾフェノン誘導体を用いて、化学選択的なアルケニル化について検討を行った。

ベンゾフェノン誘導体 **14a** と  $\beta$ -スチリルボロン酸エステル **2a** の反応を試みたところ、炭素–酸素結合切断を経て生成したモノアルケニル化体 **15a** およびジアルケニル化体 **16a** をそれぞれ収率 50%、16%で得たが、炭素–水素結合切断によって生じ得る副生成物であるベンゾフェノンの還元体などが観測され、物質収支の低下に繋がっていた(entry 1)。反応系に 2 当量のスチレンを添加したところ物質収支が向上し、**15a** を収率 60%で得ることに成功した(entry 2)。また、もう一方の芳香環上のメタ位にメトキシ基を有するベンゾフェノン誘導体 **14b** における反応では収率が若干低下したものの対応するモノアルケニル化体 **15a** が 57%で得られた(entry 3)。

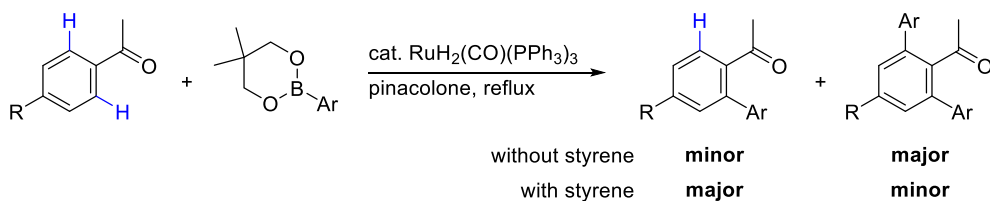
我々の研究グループにおいて、アセトフェノンの炭素–水素結合切断を経るアリール化の際に、反応系にスチレンを添加することでフェニルボロン酸エステル基準ではあるもののアリール化体が主生成物として得られることが分かっている(Scheme 1.3.1.)<sup>50</sup>。この反応におけるスチレンの効果は、1つ目のアリール化の後にルテニウムが配向基から離れることなく連続してもう一方のオルト位の結合を切断する過程を、スチレンがルテニウムに配位することにより抑制すると推測しており、アルケニル化においても同様な効果が得られていると考えられる。また、アルケニル化に関しては導入したアルケニル基によって活性種のルテニウムを捕捉することでジアルケニル化を抑えているが、スチレンの添加により生成物のケトンカルボニル基と導入されたアルケニル部位で二座配位している錯体から、スチレンが配位した錯体へと変換されることが予想される。このことは生成物と基質がルテニウム上での芳香族ケトンの交換を促進させる効果も働いていると考えられる。よって上記の2つの効果により反応性および収率の向上がなされたと考えている。

**Table 1. 3. 1.** Ruthenium-catalyzed chemoselective C–O alkenylation of benzophenone derivative **14** with **2a**.



entry	<b>14</b>	styrene	isolation results		
			conversion	yield of <b>15</b>	yield of <b>16</b>
1	 <b>14a</b>	none	77%	50%	16%
2	<b>14a</b>	2 equiv	84%	60%	23%
3	 <b>14b</b>	2 equiv	76%	57%	17%

**Scheme 1. 3. 1.** Control of product selectivity by a styrene additive in ruthenium-catalyzed C–H arylation.<sup>50</sup>



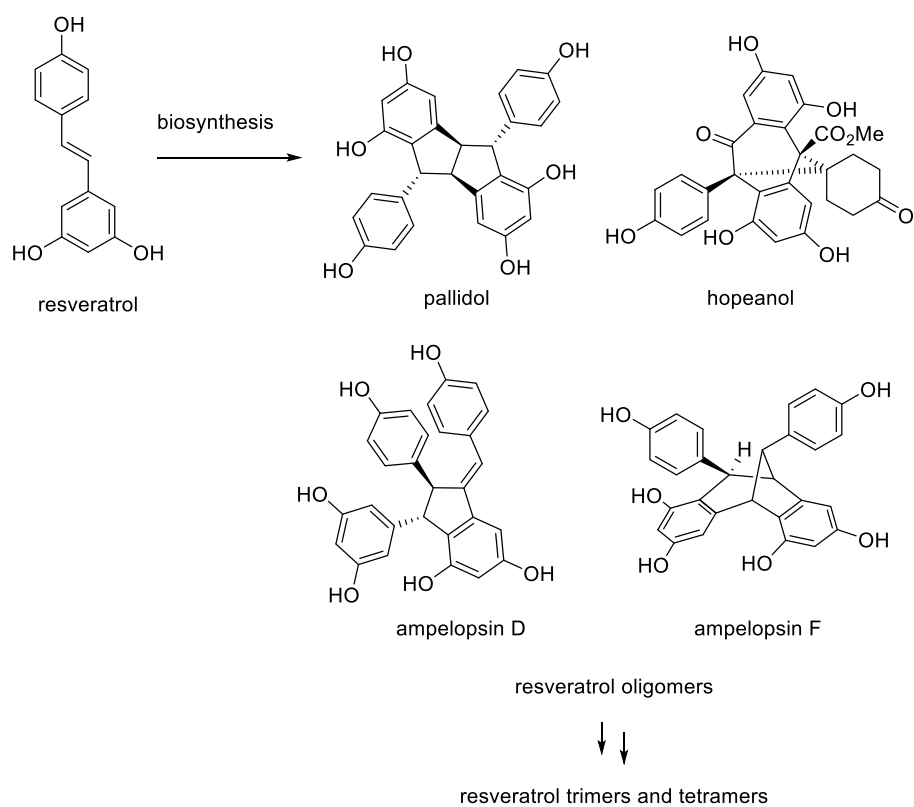
### § 1. 3. 2. Snyder の合成中間体への展開

レスベラトロール骨格を有する様々な天然有機化合物は生物活性物質として注目される化合物群であり、これら種々の天然物の全合成は、生物活性物質の合成化学的供給に向けた重要な研究テーマであるといえる(Fig. 1. 3. 2. 1.)<sup>51</sup>。

Snyder らは、ベンゾフェノン誘導体およびその還元体を共通の中間体として多くのレスベラトロール誘導体を合成することに成功しており、Scheme 1. 3. 2. 1.に示す反応経路でそれぞれの鍵中間体を合成している<sup>52</sup>。

開発したアルケニル化を駆使することでレスベラトロール骨格を簡便に構築できることから Scheme 1. 3. 2. 2. に示す合成戦略を設計し、Snyder の天然有機化合物の全合成における共通中間体を合成することとした。すなわち、1,3,5-トリメトキシベンゼンを出発原料に、テトラメトキシベンゾフェノンを合成し、芳香族炭素-酸素結合切断を経るモノアルケニル化により共通中間体へと導き、続くケトン部位の還元によりもう 1 つの共通中間体を得るという合成計画である。この合成戦略は高度に酸化された芳香族化合物の炭素-酸素結合のうち 1 つの結合を選択し官能基化することとなり、ニッケル触媒を用いたアニソール誘導体の変換反応では実現困難である点で意義深い。また、Snyder らの合成法と比較すると、短工程かつ穏和な条件でスチルベンを構築できると考えられる。

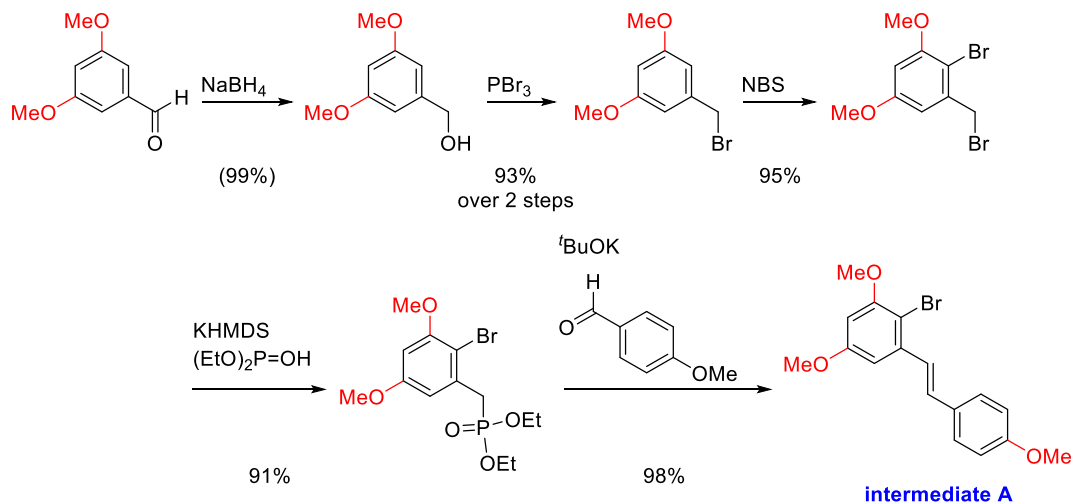




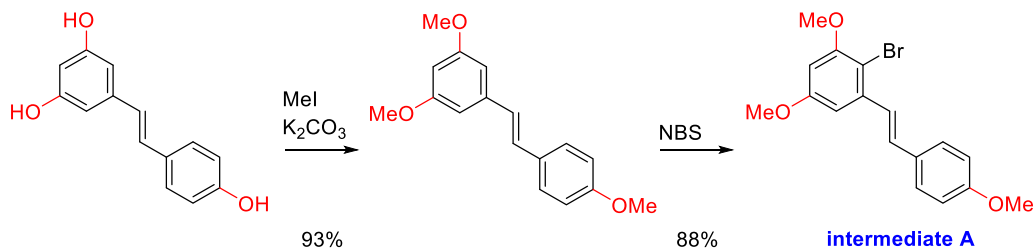
**Fig. 1. 3. 2. 1.** Selected examples of resveratrol-based natural products.<sup>51</sup>

**Scheme 1. 3. 2. 1.** Snyder's syntheses of resveratrol-based alternative precursors. <sup>52a,52c,52d</sup>

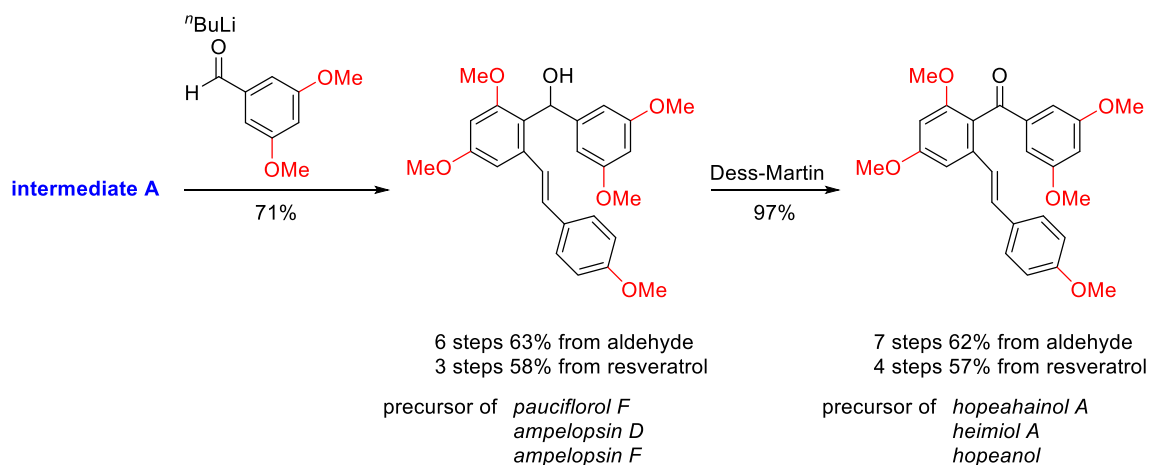
**synthesis from aldehyde**



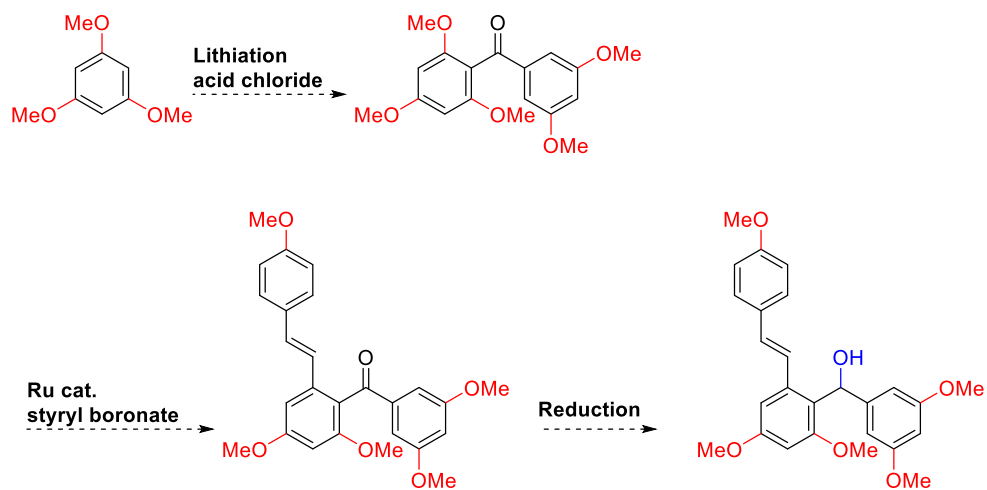
**synthesis from resveratrol**



**synthesis of Snyder's versatile intermediate**



**Scheme 1. 3. 2. 2.** Synthetic strategy for the synthesis of Snyder's versatile intermediates by means of ruthenium-catalyzed selective C–O monoalkenylation.

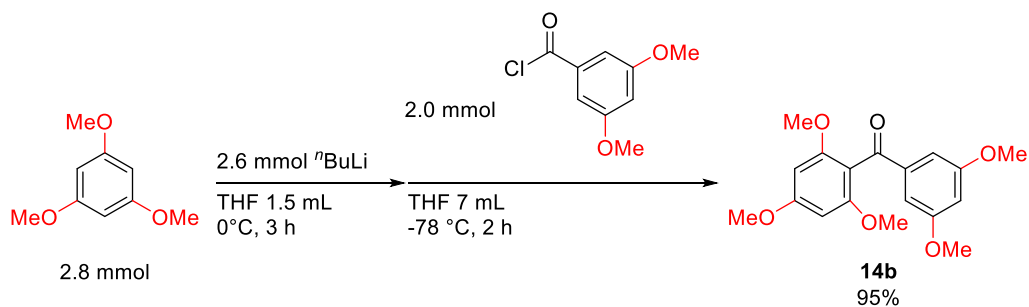


### § 1.3.3. Snyder の共通中間体の合成

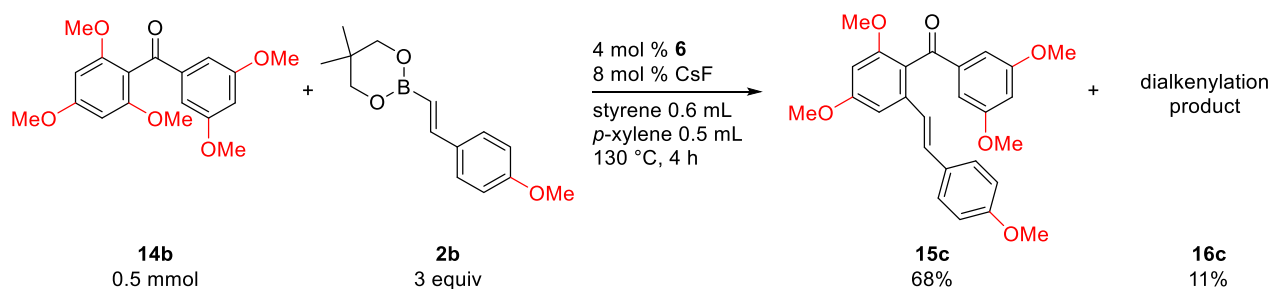
トリメトキシベンゼンと 3,5-ジメトキシ塩化ベンゾイルを用いて、リチオ化によるベンゾフェノン誘導体 **14b** の合成を行ったところ、3,5-ジメトキシ塩化ベンゾイル基準において収率 95%で目的物 **14b** を得た(Scheme 1.3.3.1.)。続いて **14b** を用いてモノアルケニル化の検討を行った。3 当量のボロン酸エステル **2b** を用いてスチレン、*p*-キシレン混合溶媒中 130 °C で 4 時間反応させたところ、目的のモノアルケニル化体 **15c** が収率 68%で得られ、同時にジアルケニル化体 **16c** が 11%で得られた(Scheme 1.3.3.2.)。以上より、Snyder の合成中間体 **15c** を 2 工程、収率 65%で得ることに成功し、本反応が多段階合成への応用も可能であることが示された。

最後にケトン体 **15c** を水素化トリエチルホウ素リチウムによる還元を行い、対応するアルコール体 **17** を定量的に得た(Scheme 1.3.3.3.)。以上より、Snyder の合成中間体 **17** を 3 工程、収率 65%で得ることに成功した。このアルコール体 **17** はレスベラトロールオリゴマーのみならず、レスベラトロールトリマーおよびテトラマーの全合成にも展開される点により有用な中間体となる<sup>52a,52b</sup>。

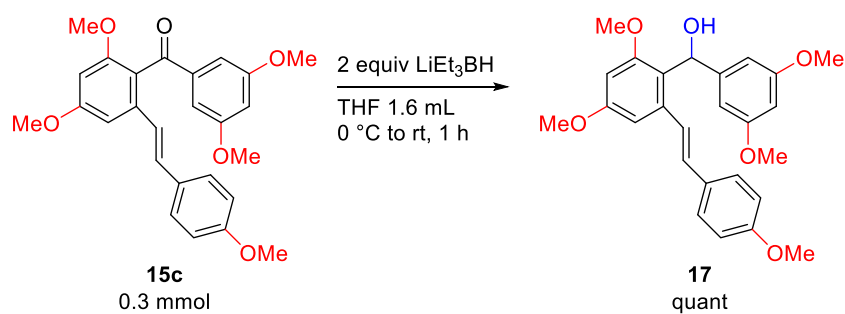
**Scheme 1. 3. 3. 1. Synthesis of benzophenone derivative **14b**.**



**Scheme 1. 3. 3. 2. Synthesis of Snyder's intermediate **15c** by ruthenium-catalyzed selective C–O monoalkenylation.**



**Scheme 1. 3. 3. 3. Synthesis of Snyder's intermediate **17** by reduction of **15c**.**



## 結言

本章ではルテニウム触媒を用いた、オルト位に複数の炭素－ヘテロ原子結合を有する様々な芳香族ケトンとアルケニルボロン酸エステルの反応を行い、選択的なモノアルケニル化の開発やヘテロ官能基上の置換基効果、有用分子の合成について述べた。

著者は、 $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  (**6**)とフッ化セシウムを組み合わせた触媒系を用いて、2',6'-ジメトキシアセトフェノン(**1**)とアルケニルボロン酸エステル **2** との反応により選択的なモノアルケニル化反応を達成した。本反応では、生成物のアルケン部位とカルボニル酸素によって触媒活性種が捕捉され、高い選択性でモノアルケニル化体が得られている。開発した触媒系を用いて、2つのオルト位に異なる炭素－ヘテロ原子結合を導入した基質 **10** を用いて、結合切断の化学選択性について調べたところ、酸素官能基同士の比較では立体的により小さく、電子的により供与性の高い置換基が優先的に官能基化されることが分かった。また、ジメチルアミノ基とメトキシ基を比較したところ、より電子供与性の高いジメチルアミノ基のみが切断された生成物が高収率で得られ、本反応における結合切断の化学選択性は通常の酸化的付加の選択性とは異なり、より高い電子供与性を持つ官能基の切断が優先されるという興味深い結果を得た。さらにオルト位に炭素－水素結合および炭素－酸素結合を有するベンゾフェノン誘導体 **14** の反応においても選択的に炭素－酸素結合をアルケニル化させることに成功し、その方法を用いて Snyder らによるレスベラトロールを基本骨格に持つ天然有機化合物合成の共通中間体 **15c** および **17** の短工程合成に成功した。



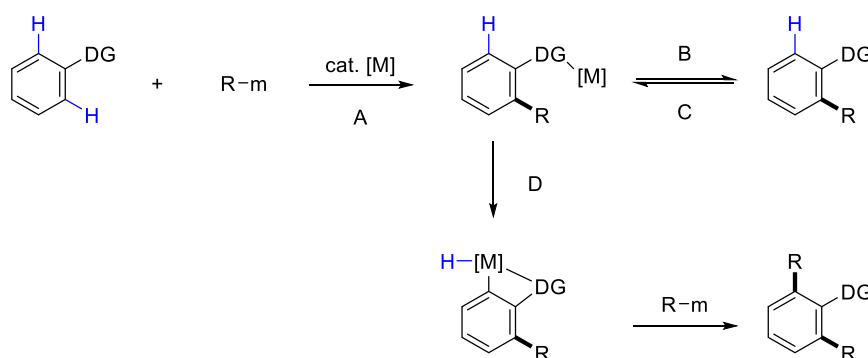
## 第2章

### トリアルキルホスフィンルテニウム錯体を用いた芳香族ケトンおよびエステル類の不活性結合切断を経る選択的なモノアリール化反応

#### 緒言

遷移金属化合物を用いた不活性結合切断を経る分子変換反応において、化学および位置選択的に官能基化を行うことは複雑分子の創製や目的化合物の迅速合成において重要な研究課題である。

配向基を利用した反応においては、キレーションによって金属がある特定の位置に近づけられるために高い選択性で目的の位置での結合切断および形成を可能とする。1993年の村井らによるキレーション補助を利用した芳香族ケトンのオルト位選択的な炭素-水素結合切断を経るアルケンとのカップリング反応<sup>1a</sup>を契機に、オルトメタル化を利用した位置選択的な不活性結合の官能基化が盛んに研究されているものの、オルト位に複数の反応点を有している場合には導入される官能基の数が異なる2つの生成物が生じ得ることが考えられ、これら生成物を選択的に得る手法の開発が必要とされている。2ヶ所目の反応点での官能基化が遅い反応に関しては、反応試薬の当量関係や反応時間によって容易に生成物の制御が可能である<sup>53</sup>が、2回目の反応が速い場合には低い転化率であっても全ての反応点が官能基化された生成物が主として得られることから、生成物の制御は比較的困難となる。後者の場合では配向基<sup>28a,54</sup>やカップリング剤<sup>55</sup>、溶媒<sup>56</sup>、添加剤<sup>50</sup>などによって選択性の制御の試みが成されている(Fig. 2. 1.)。



If...

the path B is faster than D, and the reaction rate of the path A is much faster than D,

⇒ monofunctionalization product could be obtained selectively with optimizing either equivalent or reaction time.

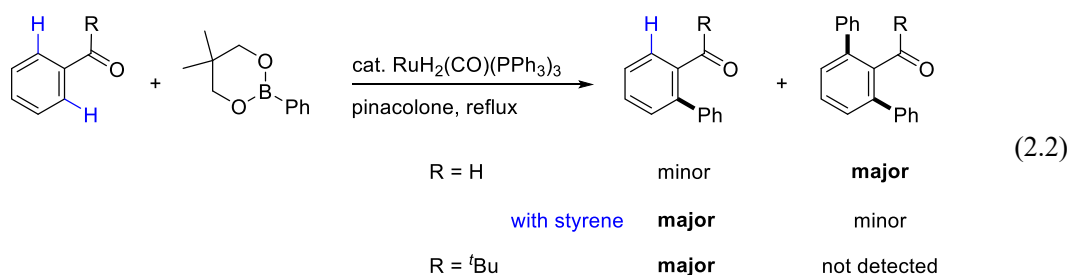
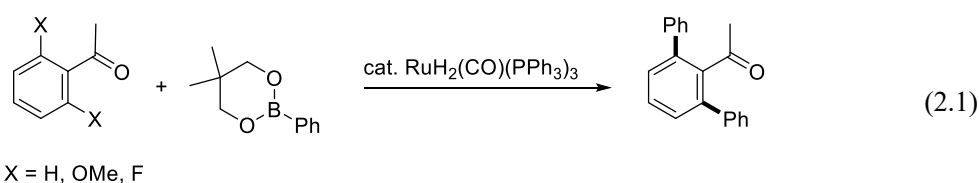
the path D is faster than B,

⇒ difunctionalization product could be obtained selectively even at low conversion. To get monofunctionalization product, it is essential to change DGs, coupling partners, solvents, or additives in order to bring path B faster.

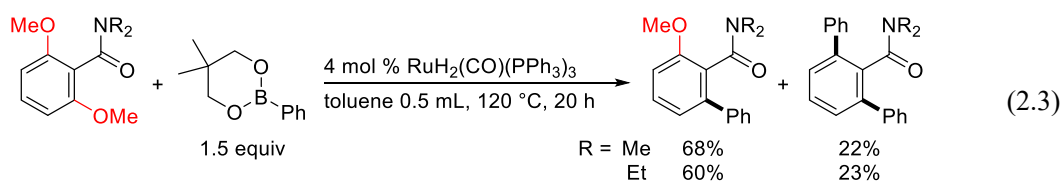
**Fig. 2. 1.** Outline of the product selectivity on chelation-assisted C-H bond functionalizations.



我々の研究グループではルテニウム触媒を用いた不活性な芳香族炭素－水素<sup>57</sup>や炭素－酸素<sup>27a</sup>、炭素－フッ素<sup>58</sup>結合切断を経る芳香族ケトンのアリール化反応を報告しており、アセチル基を配向基とする場合にはいずれの結合切断を経る場合においてもジアリール化体が選択的に得られる(eq. 2. 1)。しかしながら炭素－水素結合切断を経るアリール化においては配向基をピバロイル基に変更することでモノアリール化体が選択的に得られ、配向基によって生成物を制御することが可能になっている<sup>57</sup>。加えて、アセチル基を配向基とする場合においてもスチレンを添加剤として加えることで中程度の収率ではあるがモノアリール化体を主生成物として得ることが可能となっており<sup>50</sup>、反応基質や添加剤によって生成物の制御がなされている(eq. 2. 2)。

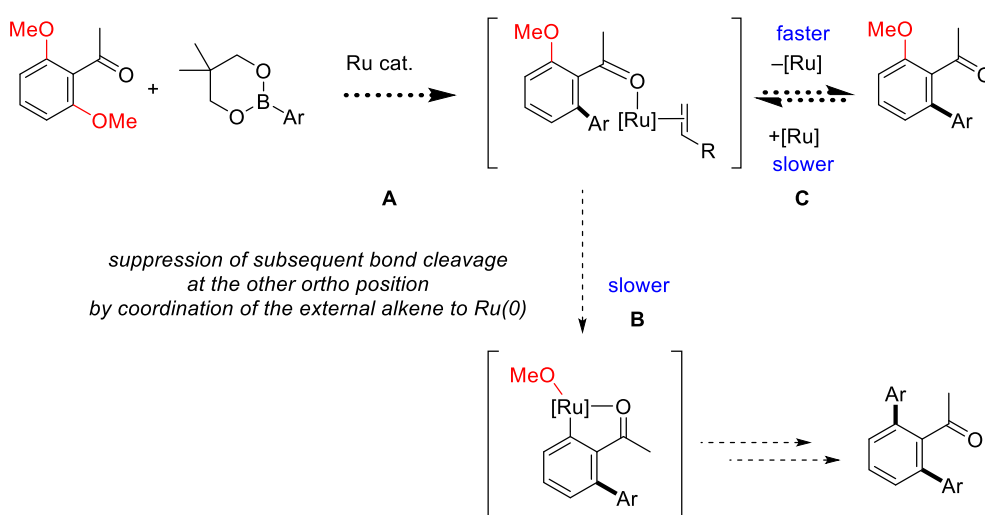


また、ルテニウム触媒による不活性なオルト位炭素－酸素結合切断を経る官能基化反応においても、Snieckus らによって配向基をアミドとすることでモノアリール化体が主生成物として得られることが報告されている(eq. 2. 3)<sup>28a</sup>。



一方で、芳香族ケトンのアルケニル化反応においては、生成物のアルケン部位と配向基のカルボニル酸素とでルテニウムに二座で配位し、触媒活性種を捕捉することで選択的にモノアルケニル化体が得られることが第 1 章の検討から分かっている。従って炭素－水素結合切断を経るアリール化のスチレン添加と第 1 章の結果より、 $\pi$  酸性なアルケンによる 0 価ルテニウム種の安定化が生成物選択性に大きく影響することが考えられる。

著者は、式 2.2 と第 1 章の知見をもとに、オルト位に複数の炭素－酸素結合を有するアセトフェノンにおいても、スチレンの添加により分子間での触媒活性種の捕捉が期待できると考えた。さらにホスフィン配位子をトリフェニルホスフィンから様々なトリアリールホスフィンやトリアルキルホスフィンへと変更することで選択性的変化を生じさせることも可能と考えた。選択的なモノアリール化反応は、第 1 章のアルケニル化とは異なり、生成物による触媒活性種の捕捉を用いずに選択性を発現させる必要がある。従って 1 回目のアリール化(Fig. 2. 2. path A)とそれに続くもう一方のオルト位の連続的なアリール化(Fig. 2. 2. path B)、さらに触媒が配向基から外れてから再度モノアリール化体の配位を受けてアリール化する段階的アリール化(Fig. 2. 2. path C)の 3 つの反応の競合となり、これら反応の速度差のみを利用しなければならないため、アルケニル化と比較して挑戦的な課題である。また、得られるモノアリール化生成物は残りのオルト位の反応点を段階的に変換できるので、オルト位に異なるアリール基を容易に導入できることが予想される。このように段階的に反応点を変換することで対称分子から非対称なビアリール化合物を合成できる点でも興味を持たれる。



**Fig. 2. 2.** Working hypothesis for selective monoarylation of an acetophenone derivative via the cleavage of C–O bond.

本章ではルテニウム触媒を用いた、オルト位に 2 つのアルコキシ基を有する様々な芳香族ケトンとアリールボロン酸エステルの反応における選択的なモノアリール化反応の開発について述べる。さらに、得られたモノアリール体のさらなるアリール化による非対称ビアリール化合物の合成や、芳香族エステル類のアリール化を鍵過程とする天然有機化合物の合成などの多段階合成へと展開した。加えて、新たに開発したアルキルホスフィンルテニウム触媒の反応性に関する検討についても述べる。



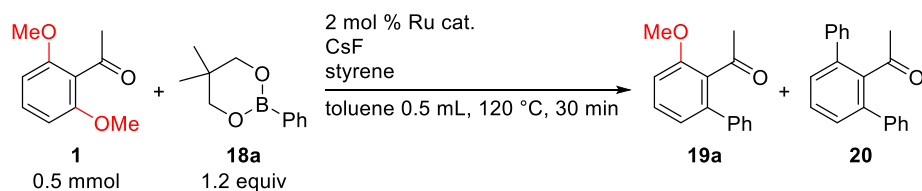
## 第 1 節 炭素–酸素結合切断を経る芳香族ケトンの選択的モノアリール化反応の開発

### § 2. 1. 1. 触媒検討

2',6'-ジメトキシアセトフェノン(**1**)とフェニルボロン酸エステル **18a** を用いて選択的なモノアリール化反応の検討を行った(Table 2. 1. 1.)。触媒として 2 mol %の  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  を用い、**1** を 1.2 当量の **18a** と反応させたところ、目的のモノアリール化体 **19a** はわずかにしか生成せず、ジアリール化体 **20a** の生成が優先する結果を得た(entry 1)。従ってアリール化においては連続的なアリール化の過程が支配的であることが強く示唆された。反応系に 1 当量のスチレンを添加したところ、反応性の向上とともにわずかに **19a** の生成比が向上した(entry 2)。クロリドヒドリド錯体とフッ化セシウムを組み合わせた触媒系<sup>59</sup>においては同程度の生成物比であった(entry 3)。次にホスフィン上に置換基を導入することにより生成物選択性の制御を行った。電子供与性のメトキシ基を持つホスフィンの場合に **19a** の収率は向上したが(entry 4)、電子求引性のトリフルオロメチル基では無置換の場合とほぼ同等の結果となった(entry 5)。これらより、電子供与性の高いホスフィンの場合に選択性が向上することが示唆された。そこでジフェニルメチルホスフィンを用いたが、この場合はアリール化反応は進行しなかった(entry 6)。

アルケニル化反応において高活性であったアセテートヒドリド錯体 **6** とフッ化セシウムを組み合わせた触媒系を用いたところ、選択性が向上し、**19a** が GC 収率 19%で得られた(entry 7)。より電子供与性の高いホスフィン配位子を有するトリシクロヘキシルホスフィン錯体を用いると選択性が逆転し、**19a** が収率 61%で得られた(entry 8)。トリイソプロピルホスフィン錯体ではより高い反応性を示し(entry 9)、空配座を有するクロリドヒドリド錯体 **21a** において、最も高い反応性を示した(entry 10)。ジ-*tert*-ブチルメチルホスフィン錯体も同様に高い反応性を示したものの、物質収支が比較的低くなった(entry 11)。したがって錯体 **21a** を最適な触媒前駆体としてさらなる検討を行うこととした。

**Table 2. 1. 1.** Ruthenium-catalyzed selective C–O monoarylation of the acetophenone derivative **1** with arylboronate **18a**.



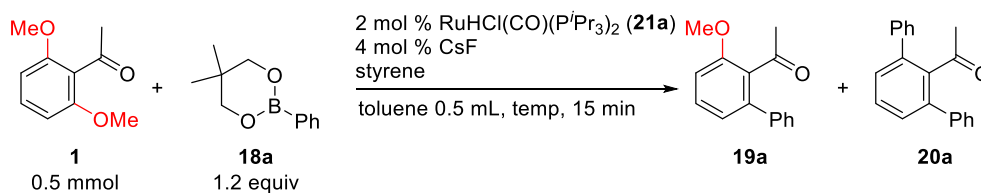
entry	Ru cat.	CsF	styrene	GC results <sup>a</sup>		
				conversion of <b>1</b>	yield of <b>19a</b>	yield of <b>20a</b>
1	RuH <sub>2</sub> (CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—	—	47%	2%	45%
2	RuH <sub>2</sub> (CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—	1 equiv	73%	10%	53%
3	RuHCl(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4 mol %	1 equiv	68%	10%	54%
4	RuHCl(CO){P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> } <sub>3</sub>	4 mol %	1 equiv	68%	14%	52%
5	RuHCl(CO){P(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> } <sub>3</sub>	4 mol %	1 equiv	65%	9%	53%
6	RuHCl(CO)(PPh <sub>2</sub> Me) <sub>3</sub>	4 mol %	1 equiv	7%	2%	2%
7	RuH(OAc)(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>6</b> )	4 mol %	1 equiv	70%	19%	50%
8	RuH(OAc)(CO)(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 mol %	1 equiv	72%	61%	9%
9	RuH(OAc)(CO)(P <sup><i>i</i></sup> Pr <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 mol %	1 equiv	92%	77%	15%
10	RuHCl(CO)(P <sup><i>i</i></sup> Pr <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>21a</b> )	4 mol %	1 equiv	98%	75%	22%
11	RuHCl(CO)(P <sup><i>t</i></sup> Bu <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	4 mol %	1 equiv	98%	69%	22%

a) Hexadecane was used as an internal standard.

### § 2. 1. 2. 反応温度とスチレンの当量に関する検討

反応温度に関する検討を行った(Table 2. 1. 2.). 反応温度を 20 °C 刻みで検討を行ったところ、反応温度 80 °C においても効率良く反応が進行し(entry 3)、60 °C の場合に反応が遅くなることが判明した(entry 4)。トリアリールホスフィン錯体でのアリール化に比べ、本触媒系ではより低温でのアリール化が進行する<sup>27a,27b</sup>。これは、結合切断の過程においてアルキルホスフィン錯体がより高い活性を有しており、酸化的付加と続く官能基化が進行しやすく強く示唆される結果を得た。続いて反応温度 80 °C におけるスチレンの当量の検討を行った。スチレン 0.5 当量では **19a** の選択性が若干低下する結果を与えたものの、良好な収率で **19a** を与えた(entry 6)。また、スチレン非存在下での検討を行ったところ反応が進行しなかったことから、スチレンは触媒活性種が生成する段階に寄与していると推測される(entry 7)。これは、おそらくπ酸のスチレンが配位することで低原子価ルテニウム種が生成しやすくなっていると考えている。そこで entry 3 の条件を本反応の最適条件とした。

**Table 2. 1. 2.** Optimization of reaction temperature and volume of styrene.

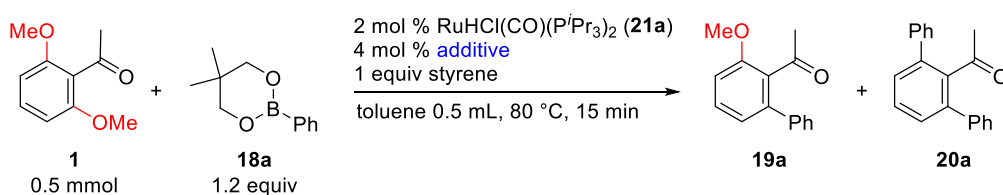


entry	temp	styrene	GC results		
			conversion of <b>1</b>	yield of <b>19a</b>	yield of <b>20a</b>
1	120 °C	1.0 equiv	98%	75%	22%
2	100 °C	1.0 equiv	99%	74%	20%
3	80 °C	1.0 equiv	96%	84%	12%
4	60 °C	1.0 equiv	30%	28%	1%
5	40 °C	1.0 equiv	<1%	not detected	not detected
6	80 °C	0.5 equiv	89%	76%	12%
7	80 °C	none	3%	2%	not detected

### § 2. 1. 3. 添加剤に関する検討

続いて添加剤に関する検討を行った(Table 2. 1. 3.). 各種フッ化物塩を添加したところ、フッ化セシウムおよびテトラブチルアンモニウムフルオリドのみで反応が進行し、その他の無機塩では反応は進行しなかった(entries 1-5)。これらのことから反応の開始にはフッ化物イオンが必要であり、クロリドルテニウム錯体がフルオリドルテニウム錯体へ変化して反応が進行することが推測された。また、炭酸セシウムや酢酸セシウムおよび炭酸カリウムを用いた場合でも反応は進行しなかった(entries 6-8)。

**Table 2. 1. 3.** Screening of additives.



entry	additive	GC results		
		conversion of <b>1</b>	yield of <b>19a</b>	yield of <b>20a</b>
1	NaF	< 1%	not detected	not detected
2	KF	< 1%	not detected	not detected
3	CsF	96%	84%	12%
4	AgF	< 1%	trace	not detected
5	TBAF	97%	81%	15%
6	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	< 1%	not detected	not detected
7	CsOAc	< 1%	not detected	not detected
8	$\text{K}_2\text{CO}_3$	< 1%	not detected	not detected
9	none	< 1%	not detected	not detected

§ 2. 1. 5.  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**)と  $\text{RuHF}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21b**)の反応性の比較に関する検討

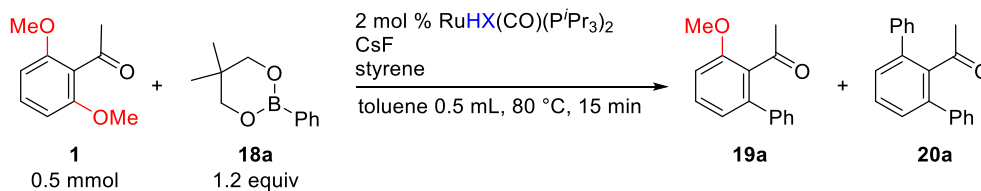
$\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**)と  $\text{RuHF}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21b**)の触媒活性の比較を行った(Table 2. 1. 5.)。

フッ化セシウムおよびスチレンを添加する場合、80 °C、15 分間の条件では錯体 **21b** を用いた場合にわずかに反応性が高かった(entries 1 and 2)。スチレンのみを用いた場合、錯体 **21a** では全く反応が進行しないのに対し、錯体 **21b** では良好に反応が進行した(entries 3 and 4)。一方で、フッ化セシウムのみを用いた場合にはどちらの錯体においても反応性は低かった(entries 5 and 6)。錯体 **21b** に関して、添加剤を加えない場合には反応は全く進行しなかったため、過剰量のフッ化セシウムが活性種生成の段階に寄与していることが示唆される(entry 7)。以上より、クロリド錯体 **21a** を用いたアリール化では、系中でのフルオリド錯体 **21b** の生成による反応の開始、ならびにフッ化セシウムによる活性種発生の加速の可能性が考えられる。スチレンに関しては活性種の低原子価ルテニウム種の安定化に寄与していると考えられ、その詳細については§ 2. 1. 11. (p. 71)で述べる。

Caulton らは、クロリド錯体 **21a** とフッ化セシウムをアセトン中反応させることで、フルオリド錯体 **21b** が得られることを報告している(scheme 2. 1. 5. A)<sup>60</sup>。また、類似の錯体である  $\text{RuHF}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Bu}_2\text{Me})_2$  錯体とペンタフルオロフェニルトリメチルシランとの反応を触媒量のフッ化セシウム存在下行うと、アリールヒドリド錯体  $\text{RuH}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{CO})(\text{P}^i\text{Bu}_2\text{Me})_2$  へと変換されることが分かっている(scheme 2. 1. 5. B)<sup>60</sup>。加えて、クロリド錯体からフェニルリチウムとの反応により得られるアリールヒドリド錯体  $\text{RuH}(\text{Ph})(\text{CO})(\text{P}^i\text{Bu}_2\text{Me})_2$  は熱安定性に乏しく、室温下で1分子のホスフィンの解離を伴いながら0価の $\pi$ アレーン錯体を生成する(scheme 2. 1. 5. C)<sup>61</sup>。これらの知見から、本反応における触媒活性種の生成経路を考えると以下ようになる。まずクロリド錯体 **21a** はフッ化セシウムと反応しフルオリド錯体 **21b** へと変換され、アリールボロン酸エステルとの間でトランスメタル化が進行しアリールヒドリド錯体へと変化する。生じた錯体から熱またはスチレンの配位の影響で還元的脱離が進行して0価種が生成すると考えられる(scheme 2. 1. 5. D)。これはフルオリド配位子がハードな配位子であるのに対し、ルテニウム錯体がソフトな後周期遷移金属であることから、ルテニウムに配位したフルオリド配位子が金属との”ミスマッチ”により高い求核能を獲得し<sup>62</sup>、求電子剤の有機ホウ素試薬とのトランスメタル化の過程を可能にしていると考えられる。

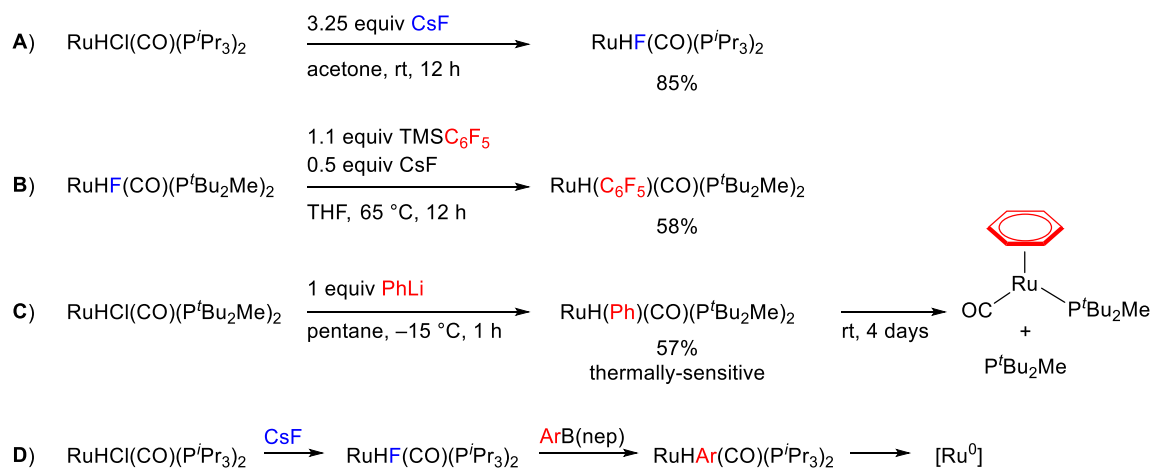


**Table 2. 1. 5.** Comparing relative reactivity between  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**) and  $\text{RuHF}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21b**) in various conditions.



entry	cat.	HX	CsF	styrene	GC results		
					conversion of <b>1</b>	yield of <b>19a</b>	yield of <b>20a</b>
1	<b>21a</b>	HCl	4 mol %	1 equiv	96	84	12
2	<b>21b</b>	HF	4 mol %	1 equiv	99	79	19
3	<b>21a</b>	HCl	—	1 equiv	>99	nd	nd
4	<b>21b</b>	HF	—	1 equiv	84	75	9
5	<b>21a</b>	HCl	4 mol %	—	97	2	nd
6	<b>21b</b>	HF	4 mol %	—	83	16	nd
7	<b>21b</b>	HF	—	—	>99	nd	nd

**Scheme 2. 1. 5.** Precedents Reactivities of  $\text{RuHX}(\text{CO})(\text{PR}_3)_2$  and possible explanation of generation of  $\text{Ru}(0)$ .

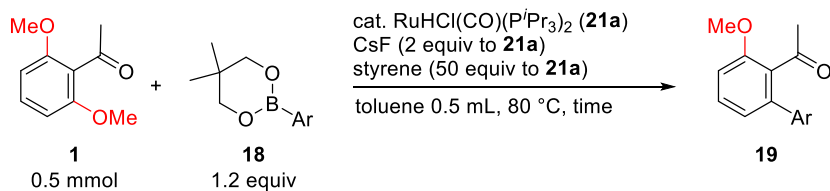


#### § 2. 1. 6. アリールボロン酸エステルの適用範囲に関する検討

最適条件を用いて様々な置換基を有するアリールボロン酸エステルの適用範囲の検討を行った(Table 2. 1. 6.)。





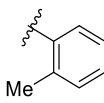
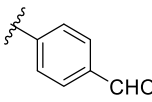


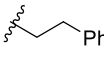
無置換のフェニルボロン酸エステル **18a** を用いたところ、GC 収率 84%と同程度の 83%収率でモノアリール化体 **19a** が得られた(entry 1)。パラ位に電子供与性のジメチルアミノ基やメトキシ基、メチル基を有するアリール基の導入も高収率で進行した(entries 2-4)。電子求引性のトリフルオロメチル基が置換したアリールボロン酸エステル **18e** を用いたところ、反応性の低下が見られ、反応時間 1 時間において収率 78%で目的物 **19e** を得た(entry 5)。パラ位にハロゲノ基を有する基質を用いて検討したところ、フルオロ基とクロロ基の場合では効率良く反応が進行し(entries 6-7)、ブロモ基を有するアリールボロン酸エステル **18h** を用いた場合は触媒回転の鈍化が見られた。そこで触媒量を 4 mol %に増加させると良好な収率で目的物 **19h** が得られた(entry 8)。また、ヨード基の場合では反応温度を 60 °C とし、10 mol %のルテニウム触媒および 20 mol %のフッ化セシウム、5 当量のスチレンを用いることで、高収率でモノアリール化体 **19i** が得られた(entry 9)。ハロゲノ基に関する反応性については、山川らにより  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  錯体と炭酸セシウムを組み合わせた触媒系を用いた芳香族ケトンの炭素－水素結合切断を経るアリール化においてブロモ基やヨード基の官能基許容性が報告されている<sup>18c</sup>。これらブロモ基やヨード基は通常のカップリング反応に利用できる官能基であるため合成化学上有用であるとともに、ハロゲノ基でなくメトキシ基を選びカップリング反応が進行しているため、オルソゴナルな反応性という点でも興味深い。また、パラ位にビニル基を有するボロン酸エステル **18j** も適用可能であった(entry 10)。メタ位にメトキシおよびメチル基を有するアリール基の導入は基本条件において問題なく進行し(entries 11 and 12)、ブロモ基では適切な条件下で目的のモノアリール化体 **19i** を高収率で得た(entry 13)。2-ナフチル基の導入においても反応時間 1 時間において良好な収率で **19n** が得られ(entry 14)、ベンジルオキシ基も官能基許容性を示した(entry 15)。オルト位にメトキシ基を有するアリール基の導入も問題なく進行した(entry 16)。

**Table 2. 1. 6.** Ruthenium-catalyzed selective C–O monoarylation of **1** with various arylboronates **18**.

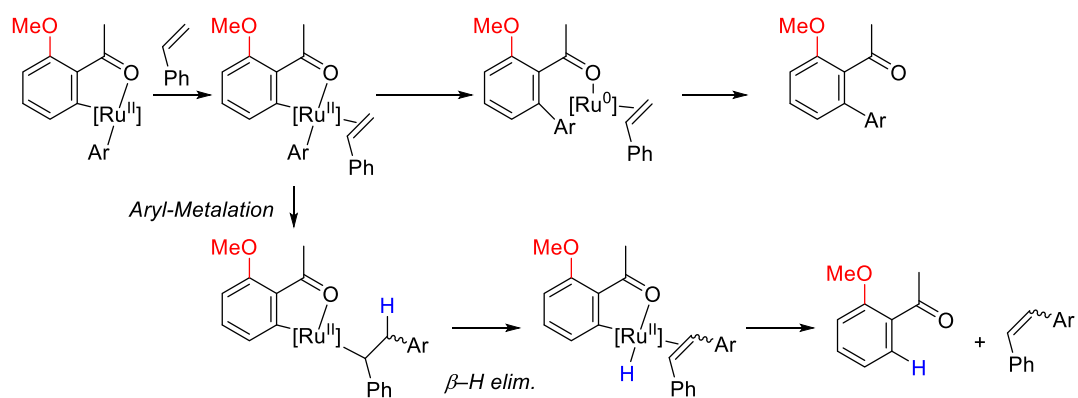


entry	boronate	R	<b>18</b>	<b>21a</b>	time	isolated yield
1		H	<b>18a</b>	2 mol %	15 min	83%
2		NMe <sub>2</sub>	<b>18b</b>	2 mol %	2 h	74%
3		OMe	<b>18c</b>	2 mol %	15 min	81%
4		Me	<b>18d</b>	2 mol %	15 min	80%
5		CF <sub>3</sub>	<b>18e</b>	2 mol %	1 h	78%
6		F	<b>18f</b>	2 mol %	15 min	80%
7		Cl	<b>18g</b>	2 mol %	15 min	73%
8		Br	<b>18h</b>	4 mol %	1 h	81%
9		I	<b>18i</b>	10 mol %	24 h	78% (60 °C)
10		CH=CH <sub>2</sub>	<b>18j</b>	4 mol %	3 h	76%
11		OMe	<b>18k</b>	2 mol %	15 min	80%
12		Me	<b>18l</b>	2 mol %	15 min	80%
13		Br	<b>18m</b>	4 mol %	1 h	73%
14			<b>18n</b>	2 mol %	1 h	81%
15			<b>18o</b>	4 mol %	1 h	76%
16			<b>18p</b>	4 mol %	1 h	70%

複素環の導入も効率よく進行し、フラン環の導入では2-フリル基および3-フリル基の導入において非常に高い選択性でモノアリール化が進行した(entries 17 and 18)。チオフェン環の導入ではフラン環と比べると選択性は若干劣るものの、収率良く目的物 **19s, t** が得られた(entries 19 and 20)。しかし、オルト位にメチル基を有するボロン酸エステル **18u** を用いた場合、触媒量の増加および昇温を行っても 38%で **19u** が得られるのみであり、副生成物としては水素化体(脱メトキシ化体)およびスチルベン誘導体が観測されている(entry 21)。原因としては立体的要因により炭素-炭素結合形成が進行する還元的脱離段階の進行が妨げられているためと考えられ、還元的脱離よりもルテニウム-アリール間へのスチレンの挿入と、続くβ-水素脱離が優先して進行し、還元体およびスチルベン誘導体が生成していると推察できる(scheme 2. 1. 6.)。また、ホルミル基は反応の進行を阻害し(entry 22)、各種アルキルボロン酸エステル **18w-y** は適用できなかった(entries 23-25)。

17		<b>18q</b>	4 mol %	1 h	90%
18		<b>18r</b>	4 mol %	1 h	86%
19		<b>18s</b>	4 mol %	1 h	81%
20		<b>18t</b>	4 mol %	1 h	64%
21		<b>18u</b>	4 mol %	1 h	38% (100 °C)
22		<b>18v</b>	2 mol %	15 min	not detected
23		<b>18w</b>	2 mol %	15 min	not detected
24		<b>18x</b>	2 mol %	15 min	not detected
25		<b>18y</b>	2 mol %	15 min	not detected

**Scheme 2. 1. 6.** Possible explanation of generation of hydrogenolysis products along with stilbene derivatives.



#### § 2. 1. 7. ボロン酸エステルの反応性と置換基効果

ボロン酸エステルの電子的影響による反応性の違いについて検討した。トリフルオロメチル基およびメトキシ基をパラ位に有するボロン酸エステル **18c**, **18e** を用いて競争実験を行った。ケトンに対してそれぞれ 0.6 当量のボロン酸エステルを用いて行ったところ、“電子不足のアリール基の導入が速い”ことが示唆される結果を得た(entry 1)。そこで 2 当量のボロン酸エステルを用いて反応を試みたところ、電子豊富なアリール基の導入は短時間で完結し(entry 2)、一方で“電子不足のアリール基の導入反応は遅い”ことが示唆された(entry 3)。競争実験をケトン **1** に対して 2 当量の各種ボロン酸エステル **18c**, **e** を用いて行ったところ、転化率は entry 3 と同程度であり、生成物比から電子不足のアリール基の導入が優先する結果を得た(entry 4)。以上より、これら 2 種類のボロン酸エステル **18c** と **18e** とでは、律速段階が異なることが示唆される。すなわち、電子不足な **18e** ではホウ素上の Lewis 酸性度が比較的高いため、トランスメタル化が促進されることで **18e** 由来のアリール基を有するジアリールルテニウム中間体が優先的に生じると考えられる。しかしながら、還元的脱離においては形成する結合が電子豊富な場合に促進されることから、反応 **18c** 由来のアリール化の炭素－炭素結合形成過程は比較的速くなるため、反応全体としては短時間で終結する。したがって、競争実験における選択性はトランスメタル化の過程で速度論的支配を受けて決定され则认为られる(Scheme 2. 1. 7.)。

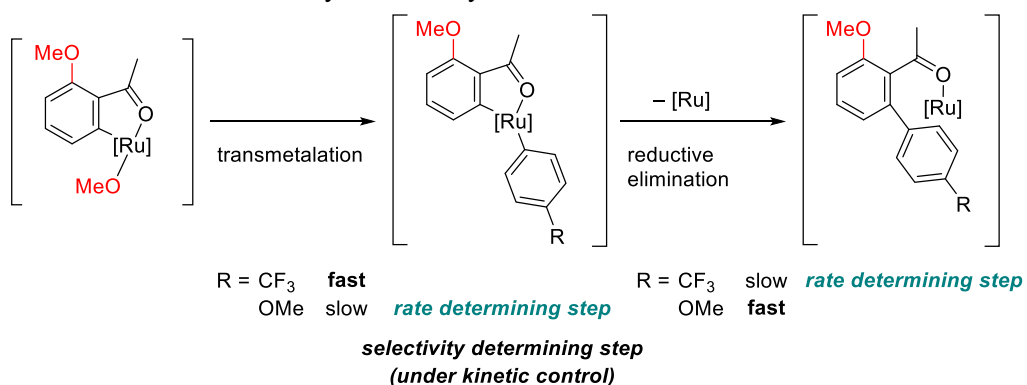
ボロン酸エステルにおける同様な反応性は炭素－窒素結合切断を経るアリール化における触媒反応<sup>36a</sup> 及び当量反応<sup>36c</sup>、パラジウムアルコキシド錯体からのトランスメタル化<sup>57</sup> において報告されている。

**Table 2. 1. 7.** Reactivity and substituent effect of arylboronates **18**.

entry	boronate		NMR results <sup>a</sup>			
	<b>18c</b>	<b>18e</b>	conversion of <b>1</b>	yield of <b>19c</b>	yield of <b>19e</b>	combined yield of <b>20c+20e+20ce</b>
1	0.3 mmol	0.3 mmol	70%	26%	39%	5%
2	1.0 mmol	—	99%	80%	—	18%
3	—	1.0 mmol	50%	—	47%	3%
4	1.0 mmol	1.0 mmol	52%	15%	32%	5%

a) 1,3-Dihydroisobenzofuran was used as an internal standard.

**Scheme 2. 1. 7.** Relative reactivity between arylboronate **18c** and **18e**.



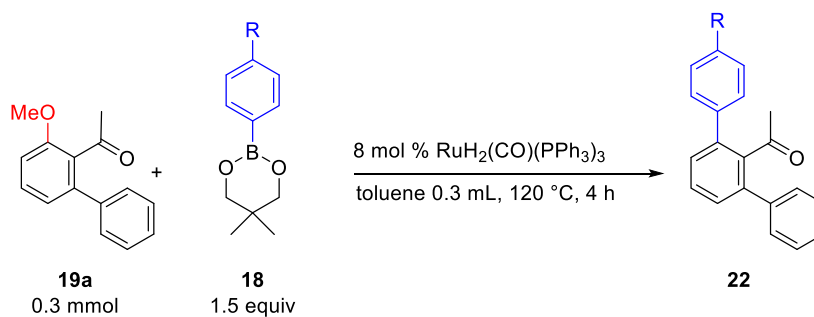
#### § 2. 1. 8. 連続的なアリール化による 2 つのオルト位に異なるアリール基導入に関する検討

モノフェニル化体 **19a** に対し、さらなるアリール化を施すことでオルト位に異なるアリール基を有するアセトフェノン誘導体 **22** の合成を行った (Table 2. 1. 8.)。RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 錯体を触媒とし、電子供与性のメトキシ基が置換したアリールボロン酸エステル **18c** および電子求引性のトリフルオロメチル基を有するアリールボロン酸エステル **18e** を用いて検討した。8 mol % の触媒を用いてトルエン溶媒中 120 °C で 4 時間反応させたところ、entry 1 および 2 の両検討において原料 **19a** の消失を確認し、目的の非対称ジアリール化生成物 **22** をそれぞれほぼ定量的に得ることに成功した。

1 段階目と 2 段階目に炭素－水素結合活性化を用いて 2 つのオルト位を非対称に官能基化する手法はパラジウム触媒を使った酸化<sup>53c</sup>、アルキル化<sup>53j</sup>、アルケニル化<sup>56a</sup> およびロジウム触媒を用いたアルケニル化<sup>56b</sup> などが報告されている。



**Table 2. 1. 8.** Ruthenium-catalyzed sequential ortho C–O arylation of **19a** with various arylboronates **18**.



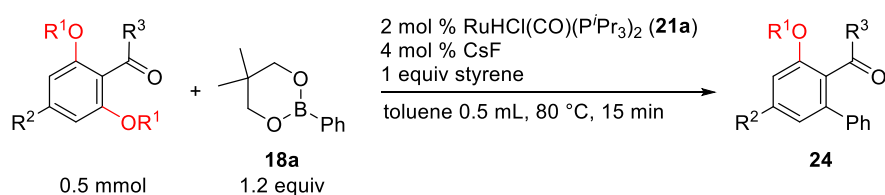
entry	<b>18</b>	<b>22</b>	isolated yield
1	<p><b>18c</b></p>	<p><b>22c</b></p>	99%
2	<p><b>18e</b></p>	<p><b>22e</b></p>	97%

### § 2. 1. 9. 芳香族ケトンの適用範囲に関する検討

様々な芳香族ケトンの適用範囲を検討した(Table 2. 1. 9.)。

パラ位にメトキシ基を有する **23a** では、オルト位でのみ反応が進行し、**24a** を収率 74% で与えた(entry 1)。ジエトキシアセトフェノン **23b** では触媒量および反応時間の延長が必要であったものの、**24b** を 80% で得た(entry 2)。オルト位に炭素－酸素および炭素－水素結合を有するベンゾフェノン誘導体 **14a** においては昇温が必要となったものの、炭素－酸素結合切断を経るアリール化体 **24c** を良好な収率で化学選択的に得た。

**Table 2. 1. 9.** Ruthenium-catalyzed C–O monoarylation of various aromatic ketones with **18a**.



entry	aromatic ketone	<b>24</b>	isolated yield
1	 <b>23a</b>	 <b>24a</b>	74%
2 <sup>a</sup>	 <b>23b</b>	 <b>24b</b>	80% (1 h)
3	 <b>14a</b>	 <b>24c</b>	69% (120 °C, 30 min)

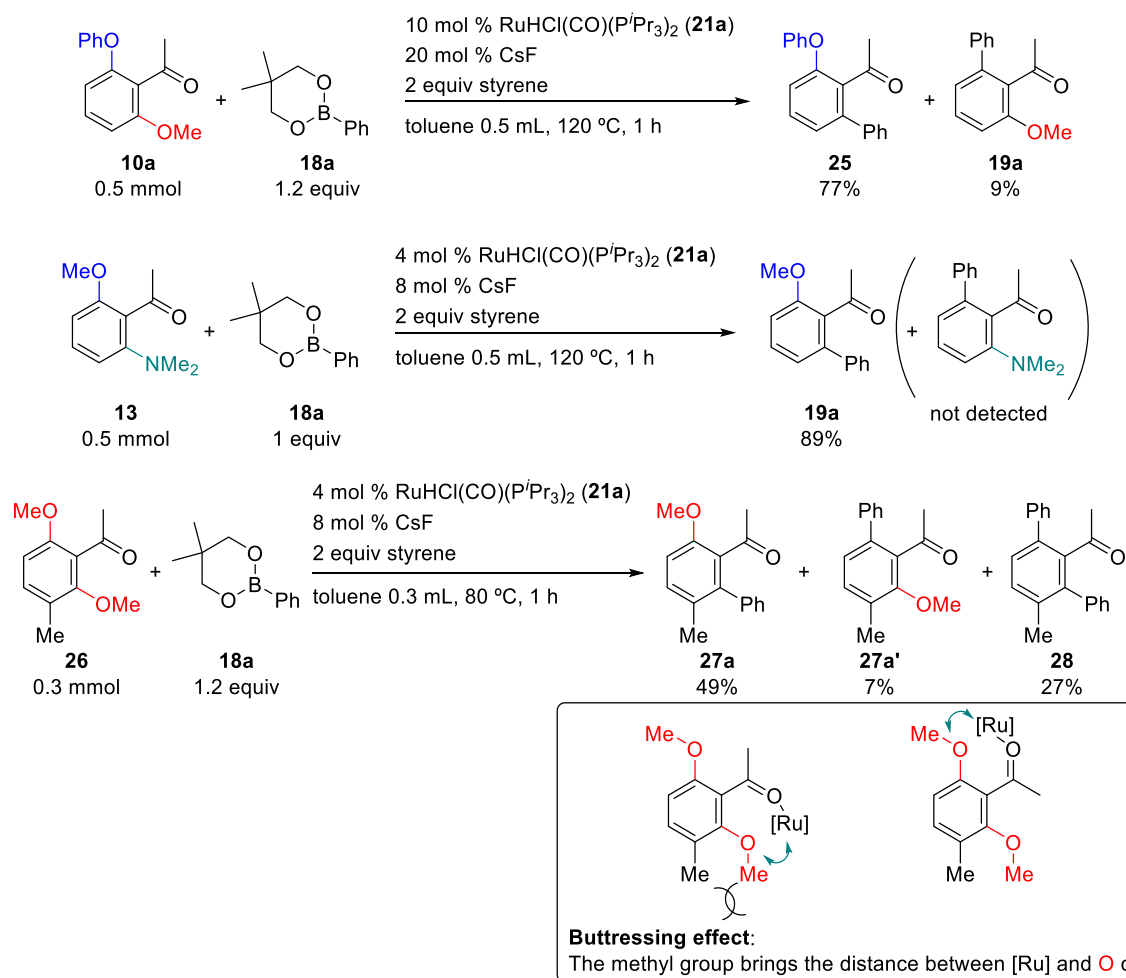
a) 4 mol % **21**, 8 mol % CsF and 2 equiv styrene were used.

### § 2. 1. 10. オルト位に非等価なヘテロ官能基を有する芳香族ケトンにおける選択性の検討

オルト位に非等価なヘテロ官能基を有する芳香族ケトンのモノアリール化反応において、炭素–ヘテロ原子結合切断の選択性について検討を行った(Scheme 2. 1. 10.)。

オルト位にフェノキシ基とメトキシ基を有する **10a** を用いた場合、アルケニル化の場合と同様にメトキシ基の切断が優先し、アリール化体 **25** が収率 77% で得られると同時に **19a** が 9% で得られた。続いて、メトキシ基とジメチルアミノ基を有するケトン **13** ではジメチルアミノ基が切断しアリール化された **19a** が 89% で得られた。一方で炭素–酸素結合が切断された生成物は観測されなかった。また、メトキシ基のオルト位にメチル基を有する非対称ケトン **26** では、立体的に込み合いが大きい側のオルト位でのアリール化が優先して進行し、**27a** を 49% で与えた。この立体的効果による選択性は、メトキシ基がメチル基との反発を避けるためによりケトンに近接し、ルテニウムにより配位しやすくなったために切断の確率が高まったためだと推測している(バトレッシング効果)<sup>63</sup>。

**Scheme 2. 1. 10.** Ruthenium-catalyzed chemoselective monoarylation of acetophenone derivatives bearing two inequivalent heteroatom groups with **18a**.



### § 2. 1. 11. 選択性に関する考察

触媒として  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**) とフッ化セシウムおよびスチレンを組み合わせた触媒系を用いることで選択的なモノアリール化を達成した。本反応における選択性発現理由について考察を行った。

緒言(p. 52)でも言及したように、本反応では1回目のアリール化とそれに続くもう一方のオルト位の連続的なアリール化、さらに触媒が配向基から外れてから再度モノアリール化体の配位を受けアリール化する段階的アリール化の3つの反応の競合となる(Fig. 2. 1. 11. 1.)。段階的なアリール化についてはジメトキシアセトフェノン **1** とモノフェニル化体 **19a** の競争反応での検討<sup>27a</sup> から、相対的な反応性としては **1** がより反応性が高いと考えられ、連続的なアリール化が支配的であることが示唆されている(Scheme 2. 1. 11. 1.)。

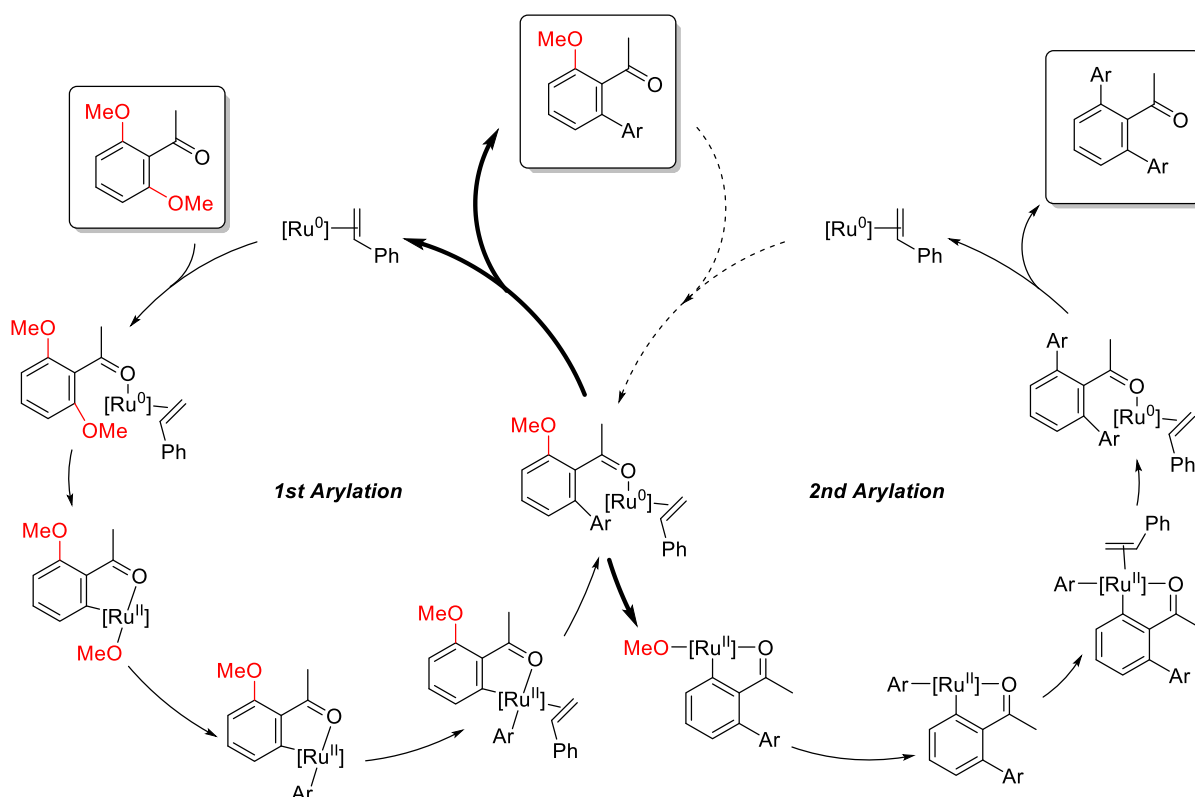
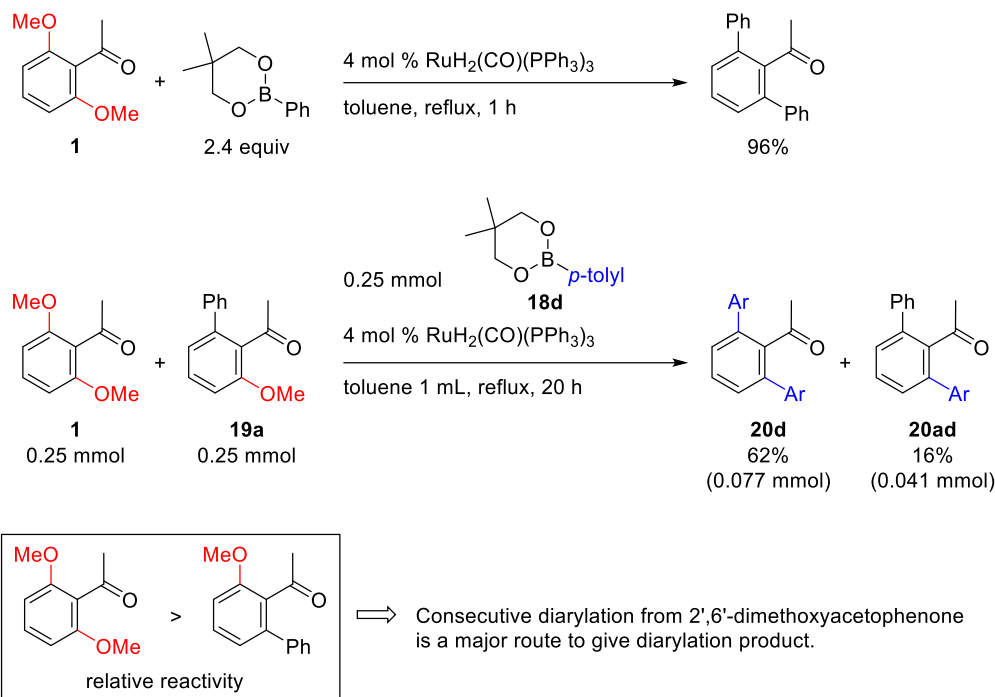


Fig. 2. 1. 11. 1. Overview of the entire catalytic cycle of C–O arylation.

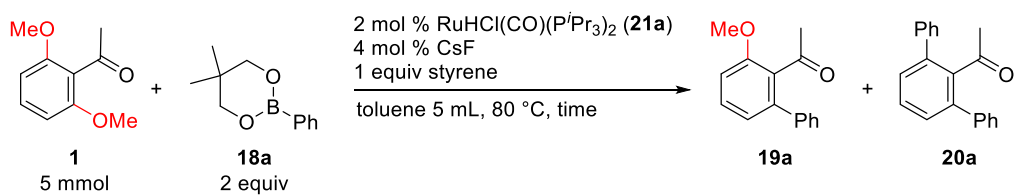
**Scheme 2. 1. 11. 11.** Comparing reactivity between 2',6'-dimethoxyacetophenone (**1**) and monophenylationproduct **19a**.



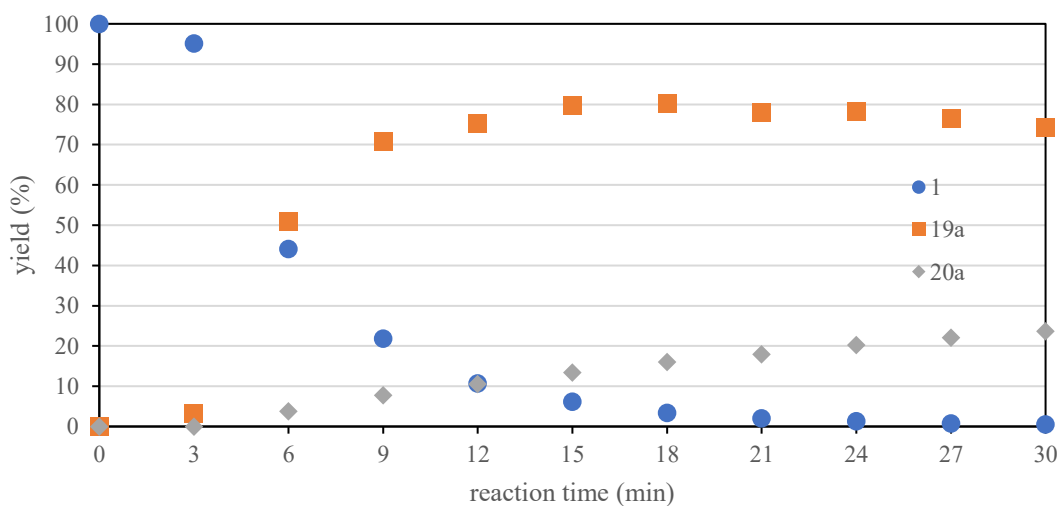
したがって選択性に関しては「1 回目のアリール化後に触媒が配向基から解離する過程」と「連続的なオルト位の切断の過程」の競合によるものと推測される。前者が優先するためには、錯体上でのモノアリール化体と基質の芳香族ケトンの交換が速いことやカルボニル酸素から触媒が解離しやすいことが理由として考えられる。そこで、モノアリール化反応に関して、経時変化を追うこととした。

ケトン **1** を 5 mmol 用い、2 当量の **18a** との反応を、錯体 **21a** を触媒として用いた条件下、トルエン中、80 °C で行った。3 分ごとに反応溶媒を 0.05 mL ずつ抜き取り、GC にて収率を算出した (Table 2. 1. 11., Fig. 2. 1. 11. 1.). その結果、モノアリール化体 **19a** は原料 **1** の減少に伴い生成していた。しかしながらジアリール化体 **20a** の生成は遅く、**1** がほぼ消費されて以降 (18 分後、entry 7) も、反応開始直後の **1** から **19a** への転化 (entries 1-5) に比べて遅いことが分かった。

**Table 2. 1. 11.** Time dependence of the yields of **1**, **19a** and **20a**



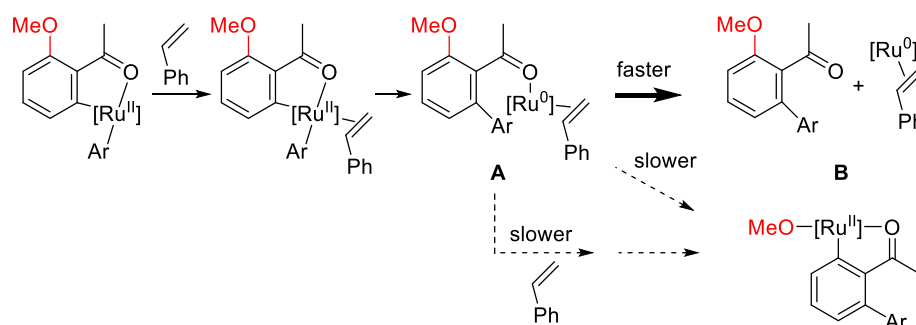
entry	time	GC results		
		conversion	yield of <b>19a</b>	yield of <b>20a</b>
1	0 min	0%	0%	0%
2	3 min	5%	3%	0%
3	6 min	56%	51%	4%
4	9 min	78%	71%	8%
5	12 min	89%	75%	11%
6	15 min	94%	80%	13%
7	18 min	97%	80%	16%
8	21 min	98%	78%	18%
9	24 min	99%	78%	20%
10	27 min	99%	77%	22%
11	30 min	99%	74%	24%



**Fig. 2. 1. 11. 2.** Time dependence of the yields of **1**, **19a** and **20a**

このことから、本反応では、「1 回目のアリール化後に触媒が配向基から解離する過程」が「連続的なオルト位の切断の過程」に比べて十分に速いことで選択的なモノアリール化が達成できたと考えられる。その理由の 1 つとして、トリアルキルホスフィンの電子供与能によるものと考えている(Scheme 2. 1. 11. 2.)<sup>64</sup>。すなわち、触媒活性種となる低原子価のトリアリールホスフィニルルテニウム錯体に比べてトリアルキルホスフィン錯体ではより電子豊富な活性種が生成すると考えられ、低原子価ルテニウム種は $\pi$ 酸性を持つスチレンのアルケン部位の配位を強く受けることで逆供与が大きくなり、低原子価状態が安定化を受けることになる(Scheme 2. 1. 11. 2. intermediate **A**)。その結果、1 回目のアリール化後に触媒が配向基とアルケンの両方から配位を受けた際に、アルケンと強く相互作用することでケトンのカルボニル酸素から解離する過程が促進すると考えられる(Scheme 2. 1. 11. 2. **A**→**B**)。また、スチレン非存在下では反応がほとんど進行しないことから、触媒活性種の生成にアルケンが不可欠であることが示唆されているため、低原子価ルテニウム-アルキルホスフィン種に対してスチレンが配位していると考えられる。ただし、§ 2. 1. 5. (p. 59)のフルオリド錯体 **21b** を用いたスチレン非存在下での反応(Table 2. 1. 5. entry 6)においてモノフェニル化体 **19a** のみを 16%与えていたため、スチレンの効果のみならずホスフィンそのものの影響も考えられる。例えば、ホスフィンの円錐角はトリイソプロピルホスフィンの方が大きく<sup>65</sup>、立体的な反発により配向基から解離することも推測できる。

**Scheme 2. 1. 11. 2.** Possible explanation of mono/diselectivity using trialkylphosphine complex.



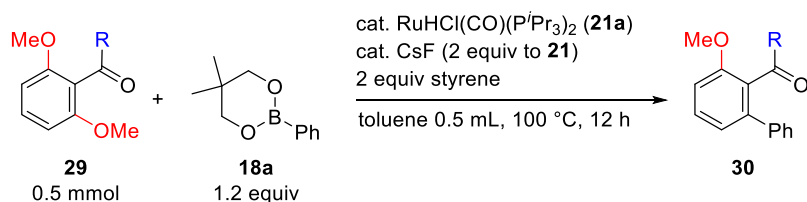
electron donating ability	PAr <sub>3</sub>	<<	P <sup>i</sup> Pr <sub>3</sub>
stability of Ru(0)-P	PAr <sub>3</sub>	>>	P <sup>i</sup> Pr <sub>3</sub>
coordination strength of styrene	PAr <sub>3</sub>	<<	P <sup>i</sup> Pr <sub>3</sub>
Tolman's cone angle	PPh <sub>3</sub> (143°)	<	P <sup>i</sup> Pr <sub>3</sub> (160°)

#### § 2. 1. 12. 配向基の適用範囲に関する検討

様々な配向基を有するカルボニル化合物 **29** を用いた芳香族炭素–酸素結合切断を経るアリール化反応の検討を行った (Table 2. 1. 12.).

イソプロピルエステル **29a** を用いた場合、4 mol % の **21** を用いることで、収率 54% で **30a** を得た (entry 1)。tert-ブチルエステル **29b** では 10 mol % の **21** を用いることで **30b** を 47% で得た (entry 2)。エチルエステル **29c** やメチルエステル **29d** および各種アミド類 **29e**, **29f** ではほとんど反応は進行せず、原料回収にとどまった (entries 3-6)。エステル基を配向基とするものに関しては炭素–水素結合のアリール化においてもイソプロピルエステルが最も良い反応性を示しており<sup>66</sup>、エステル基としての安定性が起因しているものと推測できる (Scheme 2. 1. 12. 1.)。特に、メチルエステル基に関しては平木らによりアシル炭素–酸素結合の 0 価ルテニウムへの酸化的付加とそれに伴う脱カルボニル化が進行することが報告されており、触媒の失活原因であると考えている (Scheme 2. 1. 12. 2.)<sup>67</sup>。

**Table 2. 1. 12.** Ruthenium-catalyzed selective C–O arylation of aromatic compounds **29** with **18a**.

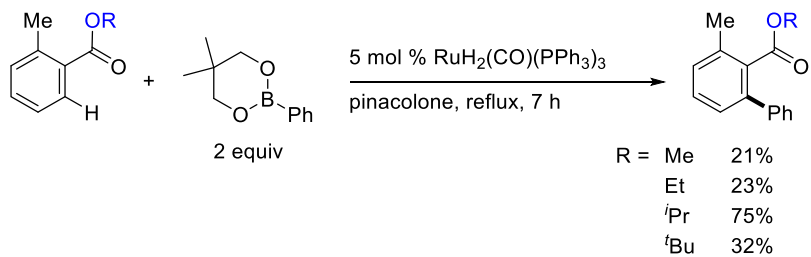


entry	R	<b>29</b>	<b>21a</b>	isolated yield
1	O <sup>i</sup> Pr	<b>29a</b>	4 mol %	54%
2	O <sup>t</sup> Bu	<b>29b</b>	10 mol %	47%
3	OEt	<b>29c</b>	4 mol %	4% <sup>a</sup>
4	OMe	<b>29d</b>	4 mol %	trace <sup>a</sup>
5	NEt <sub>2</sub>	<b>29e</b>	4 mol %	trace <sup>a</sup>
6	NMe <sub>2</sub>	<b>29f</b>	4 mol %	trace <sup>a</sup>

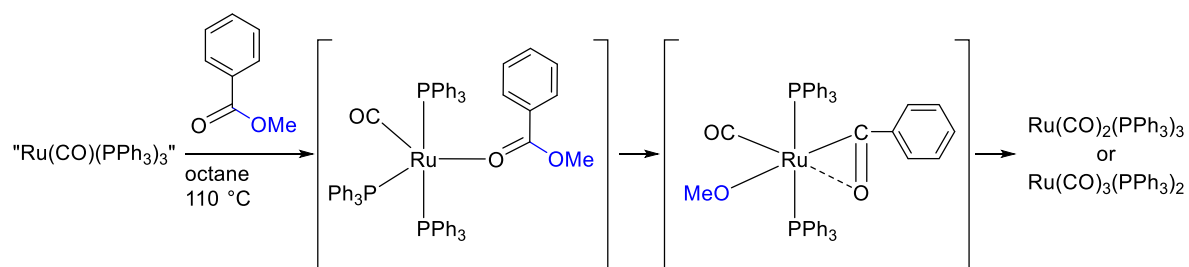
a) The result was confirmed by <sup>1</sup>H analysis.



**Scheme 2. 1. 12. 1.** Reactivity of various benzoate derivatives on ruthenium-catalyzed C–H arylation.



**Scheme 2. 1. 12. 2.** Oxidative addition of C<sub>acyl</sub>–O bond of aromatic ester to Ru(0).



## 第2節 天然有機化合物合成への展開

### § 2. 2. 1. 標的化合物と合成計画

1950年代以降、*Alternaria* spp. (カビの一種)の代謝産物中からレゾルシノール構造を有するビアリール化合物が多数単離されている(Fig. 2. 2. 1. 1)<sup>68</sup>。Fig. 2.2.1.1 に示した化合物は弱毒性であり、生物活性作用についても広く研究されている<sup>69 70</sup>。

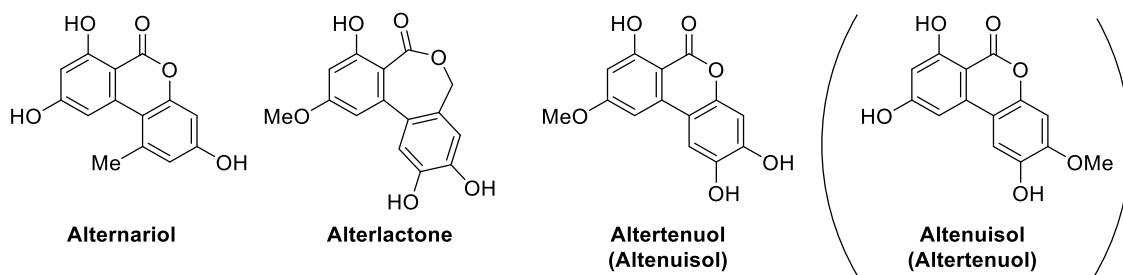
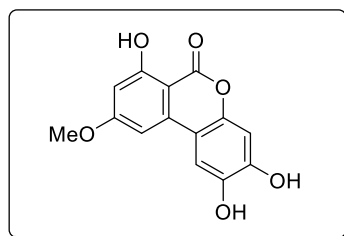


Fig. 2. 2. 1. 1. Selected examples of fungal metabolites bearing resorcylic lactones.

Altertenuol は 1957 年に Stickings と Thomas らによって *Alternaria tenuis* から単離されたカビ毒<sup>71</sup>であり、1961 年に Thomas によって Fig. 2. 2. 1. 1.左から 3 つ目に示す構造が提唱された<sup>72</sup>。1973 年には Pero らによって「同じ分子量」を示す「異なる融点」の化合物が、同じく *Alternaria tenuis* から単離され、altenuisol と名付けられた<sup>73</sup>。Altenuisol の NMR スペクトルは存在するものの、提唱構造が妥当である明確な証拠はなかった。Altenuisol は HeLa 細胞に活性を示すこと (ID<sub>50</sub>: 8 µg/mL)、および根状菌に対する抗菌性 (Toxicity to *Bacillus mycosides* 5 µg/assay disc) を有することからカビ毒 (Arternaria toxins) の成分の 1 つであると考えられている<sup>73-74</sup>。2012 年に Podlech らによって altenuisol 提唱構造および 2 つの構造異性体の全合成が達成され、altenuisol の正しい構造は altertenuol 提唱構造であると決定した<sup>75</sup>。翌年 Podlech らが標品 altertenuol と合成 altenuisol の構造が一致していることを証明し、それぞれの化合物は以下に示す構造であると結論付けられた (Fig. 2. 2. 1. 2)<sup>76</sup>。また、これまでに altertenuol の全合成<sup>75,77</sup>は倉持ら<sup>77a</sup>、Podlech ら<sup>75</sup>、および阿部ら<sup>77b</sup>の 3 グループが達成している (Scheme 2. 2. 1. 1. and 2. 2. 1. 2.)。

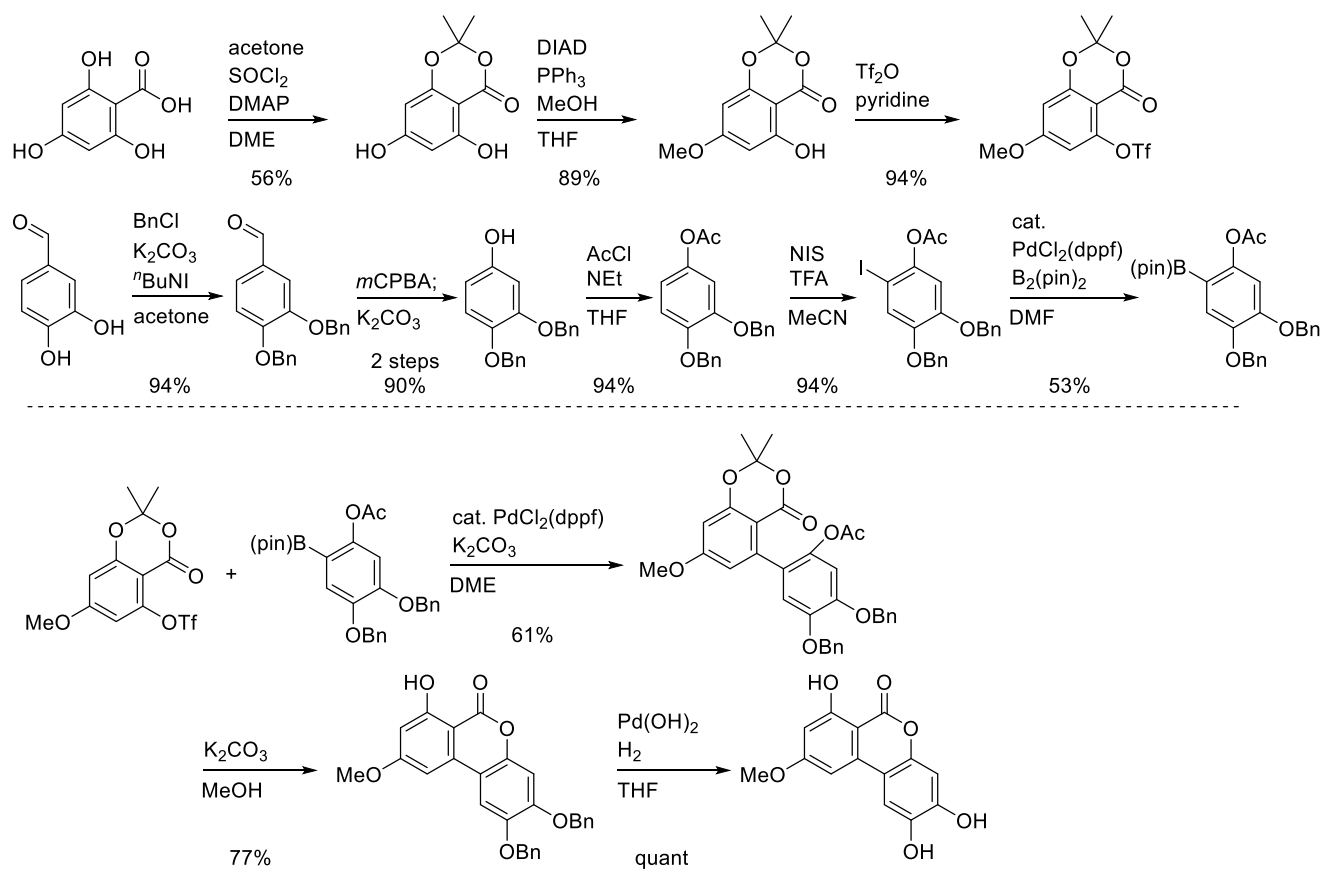


( **Altertenuol**: A minor toxin, isolated from *Alternaria tenuis* by Stickings and Thomas et al in 1957.  
**Altenuisol**: An alternaria toxin effects against HeLa cells (8 µg/mL), isolated from *Alternaria tenuis* by Pero et al in 1973.  
 ⇒ identical compounds (confirmed by J. Podlech et al in 2013)

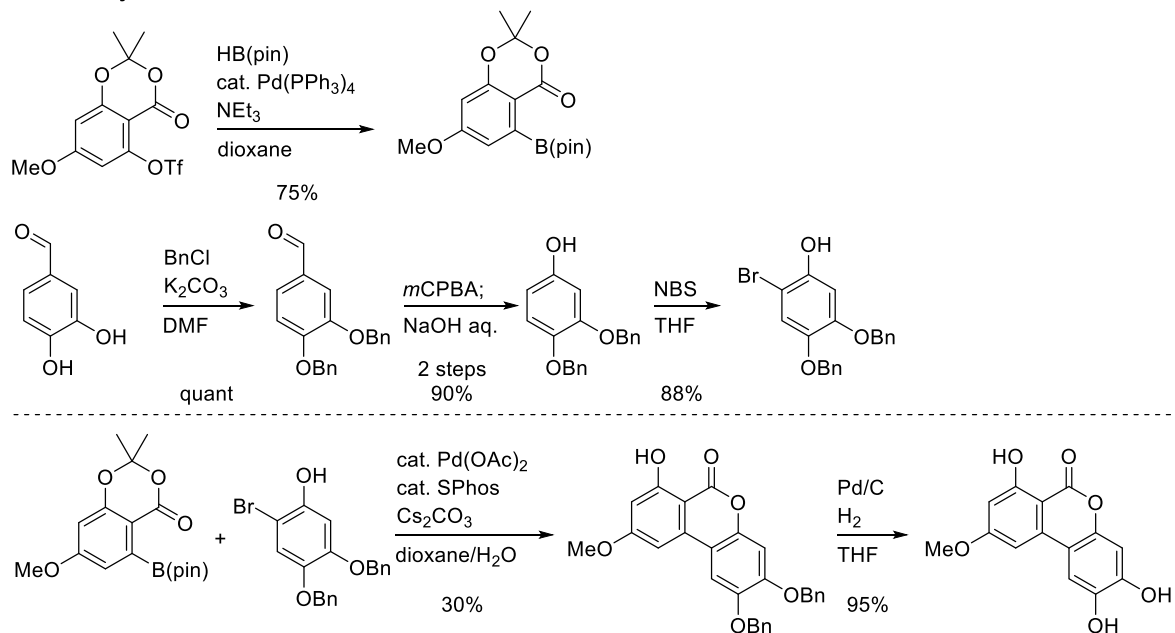
Fig. 2. 2. 1. 2. Correct structure of altertenuol/altenuisol.

## Scheme 2. 2. 1. 1. Syntheses of altermenol using Suzuki-Miyaura coupling

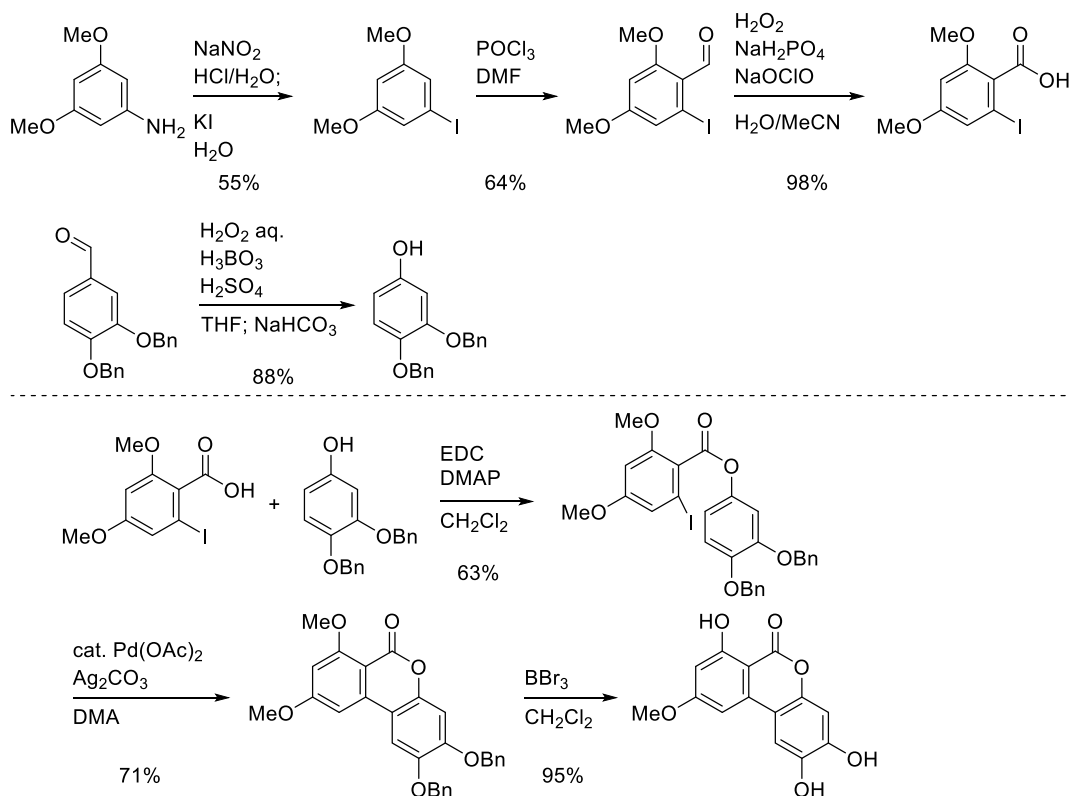
### Kuramochi's Synthesis



### Podlech's Synthesis



**Scheme 2. 2. 1. 2. Synthesis of altermenuol using intramolecular C–H arylation**

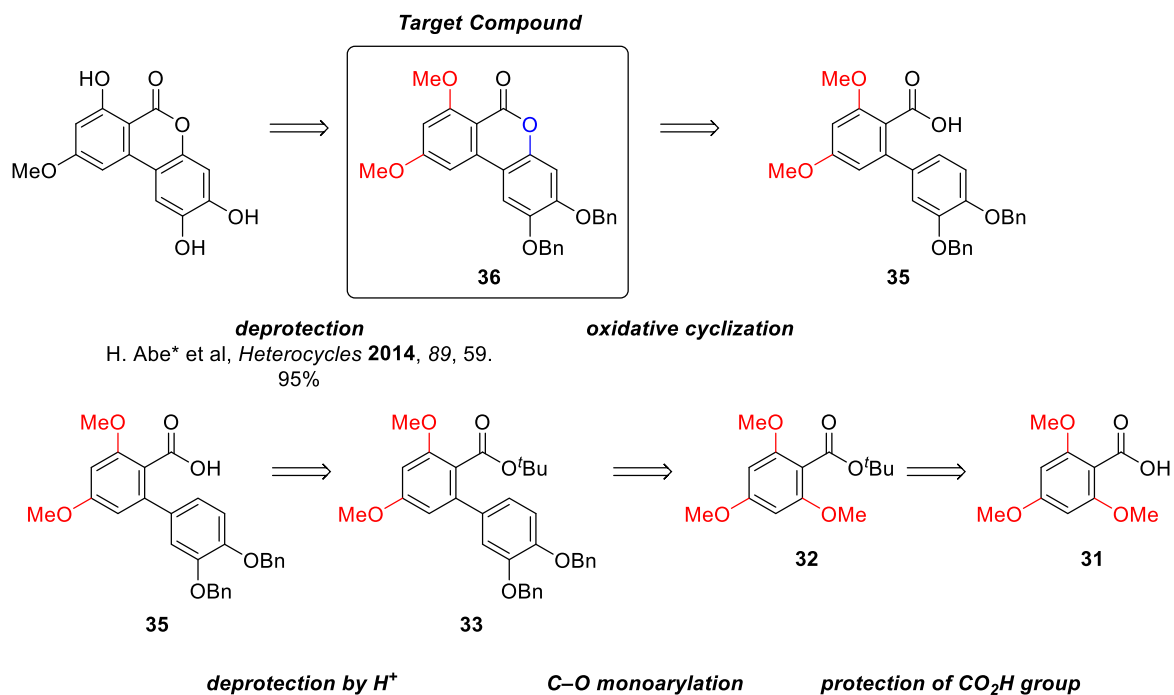


これら全合成において、倉持、Podlech らは分子間の鈴木-宮浦クロスカップリングを用いて、阿部らは分子内での炭素-水素結合のアリール化によりビアリールを構築しているものの、工程数の多さや収率の面で課題を残している。

そこで芳香族炭素-酸素結合切断を経るモノアリール化反応の応用として **altermenuol** の形式合成を試みることにした。阿部、堀野らのグループの合成では最終段階で  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中  $\text{BBr}_3$  を作用させることでカルボニルのオルト位メトキシ基の脱メチル化およびベンジル基の脱保護が 1 段階で進行することを報告しており、化合物 **36** を標的分子として合成を行った(Scheme 2. 2. 1. 3.)。

逆合成解析としては、標的化合物のラクトン **36** はカルボン酸とアレーンの分子内酸化カップリングにより構築できると考えた。カルボン酸 **35** は対応するエステル **33** からの脱保護で得られるとし、モノアリール化によりビアリール化合物 **33** を形成することとした。原料となるエステル **32** は市販のカルボン酸 **31** から調達することとした。

**Scheme 2. 2. 1. 3.** Strategy for a formal synthesis of altertenuol.

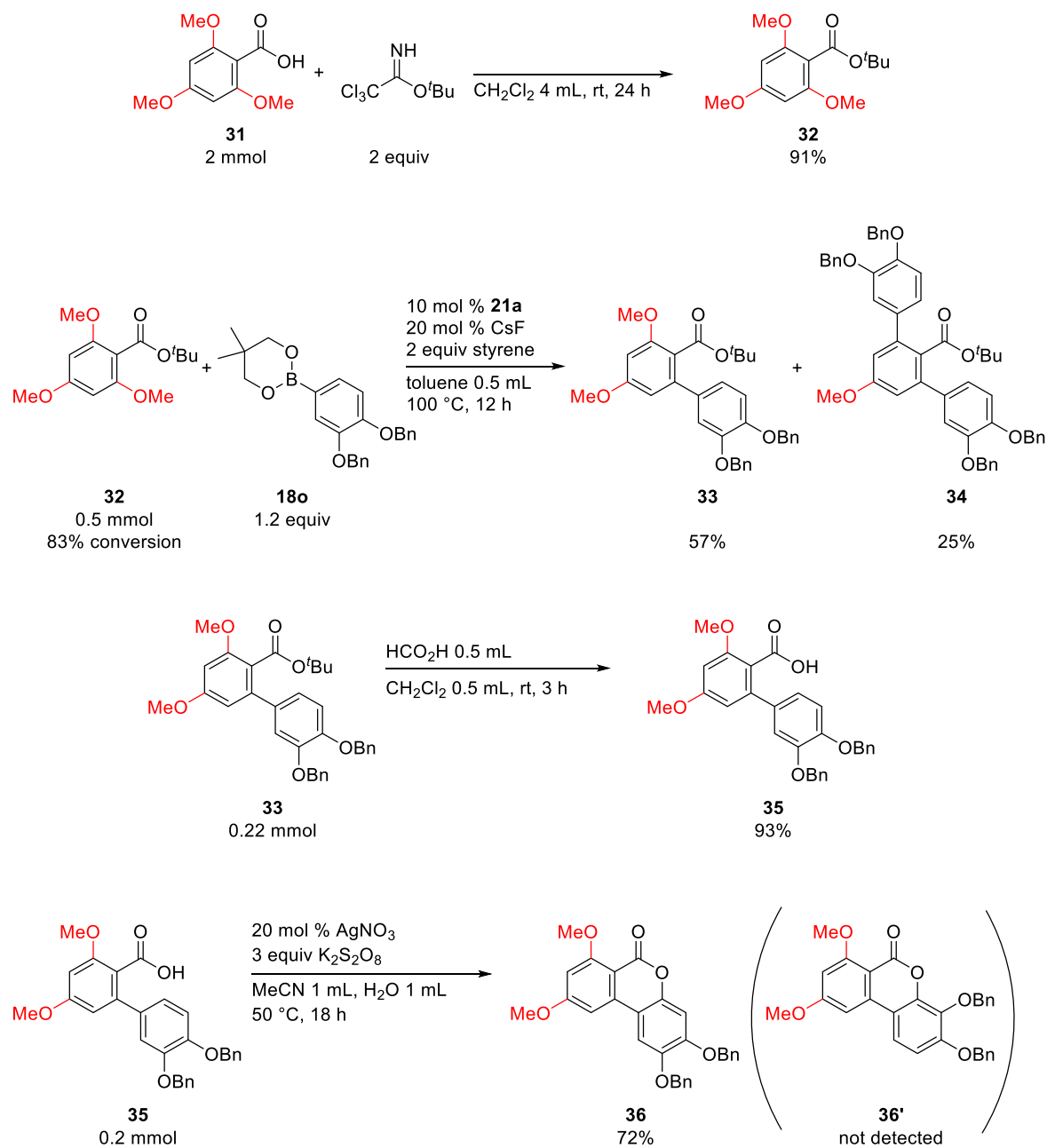


#### § 2. 2. 2. Altertenuol の形式合成

カルボン酸 **31** を出発原料に、標的化合物の合成に着手した(Scheme 2. 2. 2)。**31** のエステル化はトリクロロアセトイミデートを用いて行い、収率 91%で **32** を得た。ルテニウム触媒による **32** のアリール化を行ったところ、収率 57%でモノアリール化体 **33** を得るとともに、ジアリール化体 **34** が 25%で得られた。**33** をギ酸にて処理することで *tert*-ブチル基の脱保護が収率 93%で進行し、カルボン酸 **35** を得た。酸化のカップリングについては、Gevorgyan の報告<sup>78</sup>を基に、ペルオキシ二硫酸カリウムにおける検討を行った。その結果、標的化合物 **36** が単一の立体異性体として収率 72%で得られた。このときもう一方の立体異性体は反応終了後の混合物の <sup>1</sup>H NMR より生成していないことが確認された。また合成品のスペクトルデータは、阿部らの報告<sup>77b</sup>と一致しており、形式合成の達成を確認した。

従来の合成ルートでは対称分子の非対称化とアリール化での反応点となる結合の活性化を必要としていたが、本合成ルートでは対称分子から不活性な炭素-酸素結合の切断を経てビアリール部位の構築を達成している。すなわち、単純かつ安定な出発原料から短工程での合成を可能とし、不活性結合切断を経る官能基化の利点を活かした効率の良い経路設計ができたと考えている。また、ラクトン部位の形成を炭素-水素結合の直截的な酸化により達成できたため、ボロン酸エステル由来のフラグメントも簡素化されている。

**Scheme 2. 2. 2.** Formal synthesis of altertenuol through ruthenium-catalyzed C–O monoarylation.



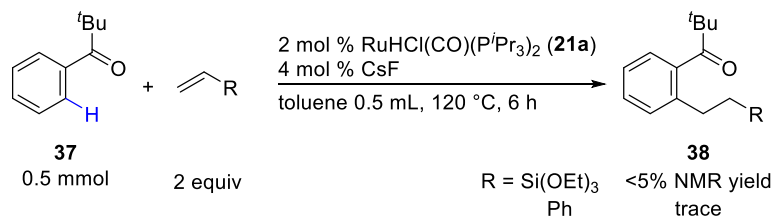
### 第3節 アルキルホスフィン触媒の特徴とアリールホスフィン錯体との比較

#### § 2.3.1. 炭素－水素結合切断を経るアルキル化反応に関する検討

ここまで、ルテニウム-アルキルホスフィン触媒を用いた炭素－酸素結合切断を経るモノアリール化について述べてきた。しかしながら、本触媒系の反応性に関する知見がないため、ルテニウム-アリールホスフィン触媒を用いた不活性結合切断を経る官能基化と同様の反応について比較検討を行った。

序論で述べたように、 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  触媒を用いてピバロフェノンとアルケンを反応させると、炭素－水素結合にアルケンが挿入したカップリング体が定量的に得られる(eq. 0.1)<sup>1a</sup>。ピバロフェノン(**37**)に対し、2 当量のアルケンを用いて 2 mol % の  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**) と 4 mol % のフッ化セシウム存在下、トルエン中 120 °C で 6 時間反応させたところ、トリエトキシビニルシランの場合にわずかにアルキル化体が観測され、スチレンを用いると痕跡量のアルキル化体得られるのみであった(Scheme 2.3.1.)。したがって、本触媒系では炭素－水素結合切断を経るアルキル化反応は進行しないことが明らかとなった。

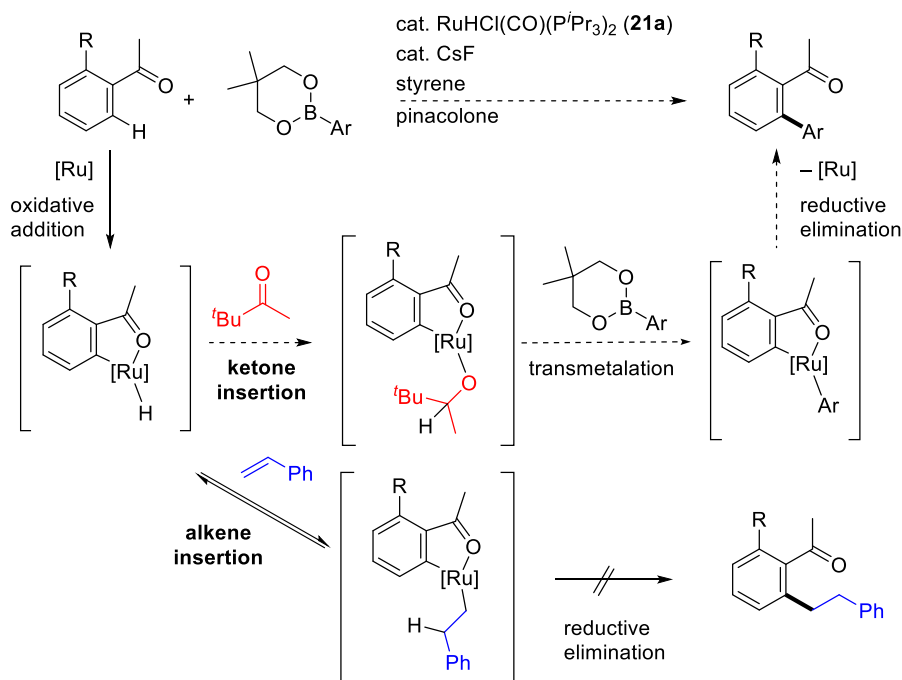
**Scheme 2.3.1.** Attempts for ruthenium-catalyzed C–H/olefin coupling of pivalophenone.





### § 2. 3. 2. 炭素－水素結合切断を経るアリール化反応に関する検討

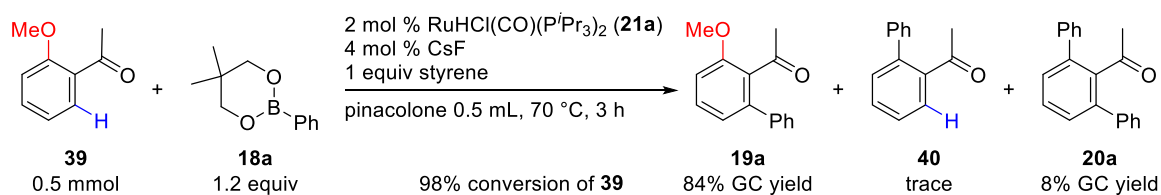
前項§ 2. 3. 1 において、触媒 **21a** を用いた炭素－水素結合切断を経るアルキル化反応が進行しなかったことから、オルトメタル化後のヒドリドアリールルテニウム種へのアルケンの挿入は可逆過程と考えられる。すなわち、カルボニル部位を有する溶媒<sup>57</sup>をヒドリド捕捉剤として用いることで炭素－水素結合切断を経るアリール化反応が可能と考えた(Fig. 2. 3. 2.)。



**Fig. 2. 3. 2.** Working hypothesis for C–H arylation of acetophenone derivative using trialkylphosphine ruthenium catalyst.

オルト位にメトキシ基を有するアセトフェノン誘導体 **39** を用いてアリール化反応の検討を行った。ピナコロン溶媒中反応を行うと、炭素－水素結合切断を経るアリール化が優先して進行し、モノアリール化体 **19a** が GC 収率 84% で生成した(Scheme 2. 3. 2.)。一方で、炭素－酸素結合切断を経てアリール化した生成物 **40** は痕跡量を与えるのみであり、本手法では化学選択的なモノアリール化が可能であった。

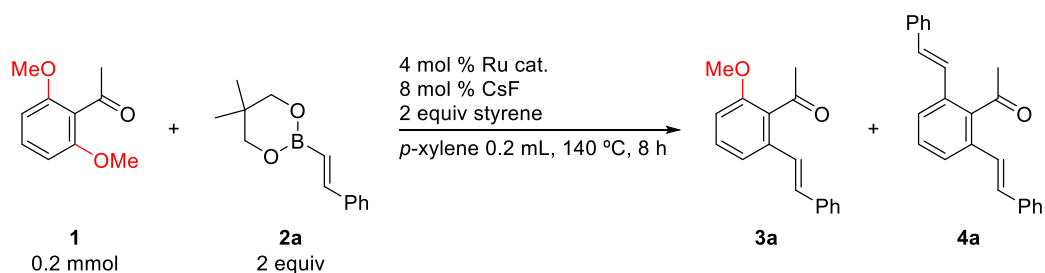
**Scheme 2. 3. 2.** Chemoselective C–H arylation of acetophenone derivative **39**.



### § 2. 3. 3. 炭素－酸素結合切断を経るアルケニル化反応に関する検討

第 1 章で述べた、炭素－酸素結合切断を経るアルケニル化を試みた(Table 2. 3. 3.)。2 当量のスチレン存在下、モノアルケニル化において最適な触媒  $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  (**6**)を用いたところ、良好な収率で目的物を与えた(entry 1)。一方で、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**)を用いた場合、**6** と比べて高い収率および選択性で反応が進行した(entry 2)。

**Table 2. 3. 3.** Comparison of ruthenium catalyst on selective C–O monoalkenylation of an acetophenone derivative **1** with styrylboronates **2a**.

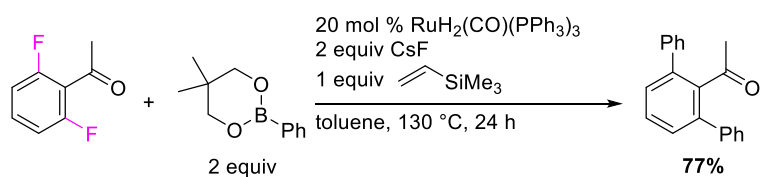


entry	Ru cat.	NMR results		
		conversion of <b>1</b>	yield of <b>3a</b>	yield of <b>4a</b>
1	$\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ ( <b>6</b> )	95%	83%	11%
2	$\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ ( <b>21a</b> )	>99%	88%	12%

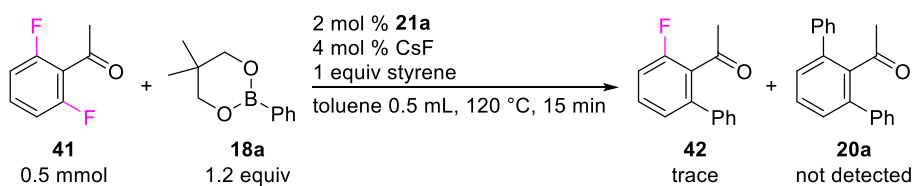
#### § 2. 3. 4. 炭素–フッ素結合切断を経るアリール化反応に関する検討

オルト位にフルオロ基を有するアセトフェノン誘導体とアリールボロン酸エステルを  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  触媒およびフッ化セシウム、トリメチルビニルシラン存在下反応させることで炭素–フッ素結合切断を経るアリール化反応が進行することが分かっている (Scheme 2. 3. 4. 1.)<sup>58</sup>。そこで第 1 節における最適条件を用いて反応を行ったが痕跡量のモノアリール化体 **42** が得られたのみで反応はほぼ進行しなかった (Scheme 2. 3. 4. 2.)。

**Scheme 2. 3. 4. 1.** Ruthenium-catalyzed C–F phenylation of acetophenone derivative.



**Scheme 2. 3. 4. 2.** An attempt for C–F arylation of acetophenone derivative **41**.



### § 2.3.5. アルキルホスフィン錯体の特徴

本研究で、新たに開発した  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**)、フッ化セシウムおよびスチレンを組み合わせた触媒系について、 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  触媒を代表とするルテニウム-アリールホスフィン触媒との芳香族化合物に対する反応性について比較する。

まず、炭素-水素結合切断を経る官能基化について、アルケンの挿入反応に関しては **21a** の系ではアルキル化体はほとんど観測されなかったものの、ピナコロンを酸化剤として用いる有機ホウ素試薬とのカップリング反応では良好に反応が進行することが分かった。以上より炭素-水素結合の切断に関してはトリアリールホスフィン錯体と同様に高い活性を示すことが分かった。

続いて、炭素-酸素結合切断を経る官能基化については、良好な選択性でモノアリール化およびアルケニル化が進行する。これは触媒活性種となる低原子価ルテニウム種の生成にスチレンないしアルケン類といった $\pi$ 酸の存在が必要となることに起因し、アルキルホスフィンの強い電子供与性がアルケン類の配位力の向上に関係しているという興味深い特徴を見出した。しかしながらアルキルボロン酸エステルを用いたアルキル基の導入はできなかったことと、炭素-水素結合切断を経るアルケンとのカップリングによるアルキル化反応が進行しなかったことと合わせて、 $\text{sp}^2$  炭素- $\text{sp}^3$  炭素結合の形成は進行しにくい性質があると推測される。また、アリールホスフィン錯体で適用可能な芳香族アミド類では全く反応が進行しないこと、一方で安息香酸エステル類には中程度の収率でアリール化体を与えるなど、配向基によって異なる反応性を示した。

その他不活性結合として炭素-窒素および炭素-フッ素結合切断を経るアリール化についても比較を行った。前者では問題なく結合切断および官能基化が進行し、オルト位炭素-酸素結合に優先して結合切断が優先するなどその化学選択性に関してはアリールホスフィン錯体と同様な性質を示した。ただし、後者の反応に関しては活性を示さない。

**Table 2. 3. 5.** Comparison of ruthenium catalyst between  $\text{RuHX}(\text{CO})(\text{PAr}_3)_n$  and **21a** for chelation-assisted unreactive bond functionalizations.

bond type	type of functionalization	directing group	$\text{RuHX}(\text{CO})(\text{PAr}_3)_n$	$\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ ( <b>21a</b> )
C-H	alkylation	ketone	✓	✗
C-H	arylation	ketone	✓	✓
C-O	arylation	ketone	✓diarylation (120 °C)	✓monoarylation (80 °C)
		amide	✓	✗
		ester	✗benzoate ✓naphthoate	✓benzoate
C-O	alkenylation	ketone	✓	✓
C-N	arylation	ketone	✓	✓
C-F	arylation	ketone	✓	✗

## 結言

本章ではルテニウム触媒を用いた、オルト位に複数の炭素－ヘテロ原子結合を有する様々な芳香族ケトンおよびエステル類とアリールボロン酸エステルの反応を行い、選択的なモノアリール化の開発や置換基効果の考察、および天然有機化合物の合成について述べた。

著者は、 $\text{RuHCl(CO)(P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**)とフッ化セシウムおよびを組み合わせた触媒系を用いて、2',6'-ジメトキシアセトフェノン **1** とアリールボロン酸エステル **18** との反応により選択的なモノアリール化を達成した。また、得られたモノアリール化体 **18a** に対して、触媒として  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  を用いてさらなるアリール化を行うことで、オルト位に2つの異なるアリール基を持つアセトフェノン誘導体 **22** を合成した。また、本触媒系はルテニウム-トリフェニルホスフィン触媒と同様な結合切断の選択性を示すとともに、メタ位の置換基による立体的に込み合った結合が切断され、カップリング反応が進行することも明らかとなった。さらにオルト位に炭素－酸素結合を有する安息香酸エステル **29** における反応においても選択的な炭素－酸素結合のアリール化を達成し、天然有機化合物 *altertenuol* の合成中間体 **36** の合成に成功した。したがって、不活性結合の切断および官能基化の手法を多段階合成へと応用することで合成経路の短工程化を達成し、その有用性を示すことができた。

加えて、本研究で開発したアルキルホスフィン-ルテニウム触媒系では、トリアリールホスフィン-ルテニウム触媒系と異なり、炭素－水素結合へのアルケン挿入反応が進行しないこと、比較的低温での炭素－酸素結合のアリール化が進行すること、ならびにアルケニル化においてより選択性良くモノ官能基化が進行することが明らかとなった。

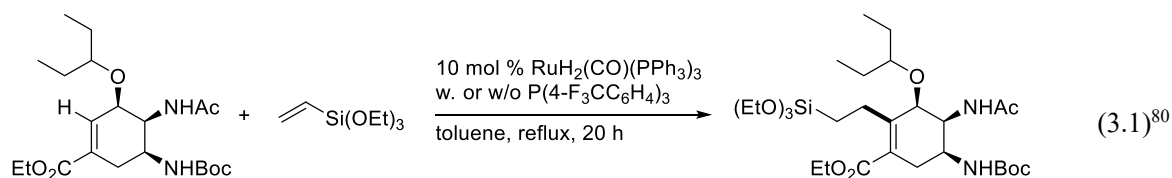
### 第3章

多様なルテニウム-ホスフィン錯体の系中発生を利用した炭素-酸素結合切断を経るアリール化反応の開発と不活性結合切断を経る不斉アリール化への展開

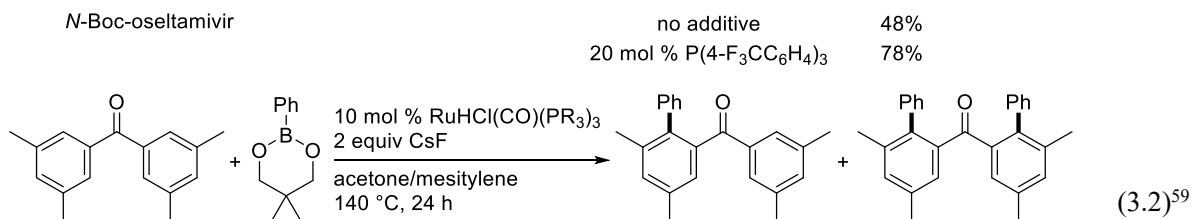
#### 緒言

ホスフィン配位子を有する遷移金属錯体は様々な触媒的分子変換反応に広く利用されており、配位子の立体および電子的効果により触媒活性種となる錯体の性質を変化させ、反応性や選択性に影響を与える<sup>64-65,79</sup>。

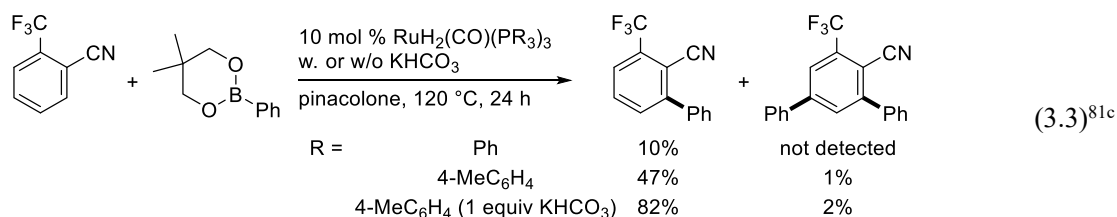
例えば、式 3.1-3.4 に示されるような、カルボニルホスフィニルルテニウム錯体を前駆体とする不活性結合切断を経るカップリング反応において、適切なホスフィン配位子を添加<sup>80</sup> および導入した錯体<sup>59,81</sup> を選択することで反応生成物の収率や選択性が向上することが明らかとなっている。



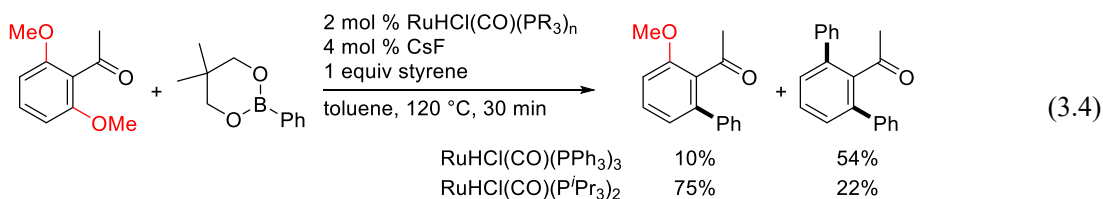
N-Boc-oseltamivir



R =	Ph	38%	2%
	3,5-Me <sub>2</sub> -4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	63%	12%



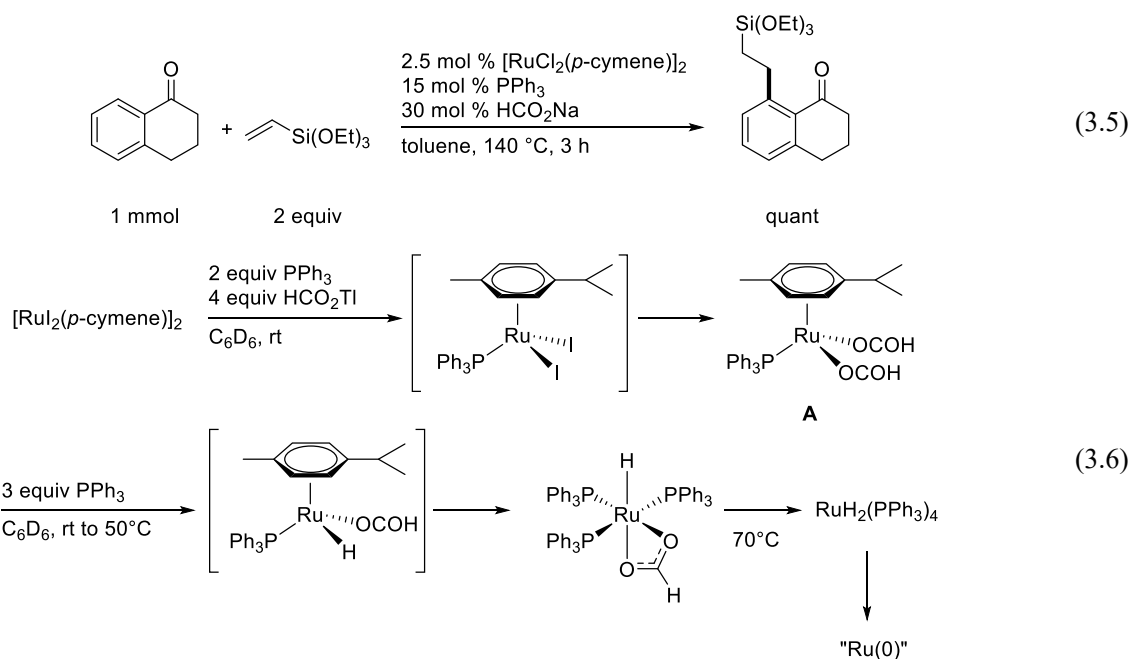
R =	Ph	10%	not detected
	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	47%	1%
	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (1 equiv KHCO <sub>3</sub> )	82%	2%



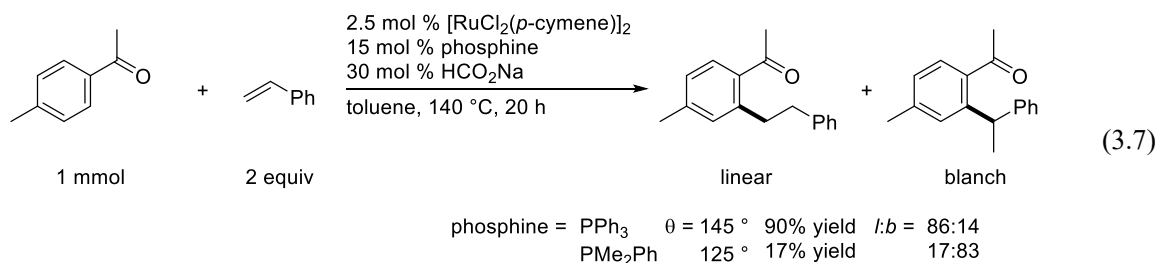
RuHCl(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	10%	54%
RuHCl(CO)(P <sup>i</sup> Pr <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	75%	22%

これらのように、遷移金属触媒を用いた有機合成法の開発において、ホスフィン配位子に着目した触媒活性種的设计は重要となるものの、ホスフィン配位子が前駆体に含まれている場合には各種錯体を合成、単離する必要があり、簡便な配位子のスクリーニングが困難となる。特に、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PAr}_3)_3$  および  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PAr}_3)_3$  錯体の合成においては、ホスフィンの違いにより適切なアルコール溶媒の種類が異なる、あるいは錯体を生成しない場合や単離が著しく困難になる場合があるなどの問題がある<sup>59</sup>。

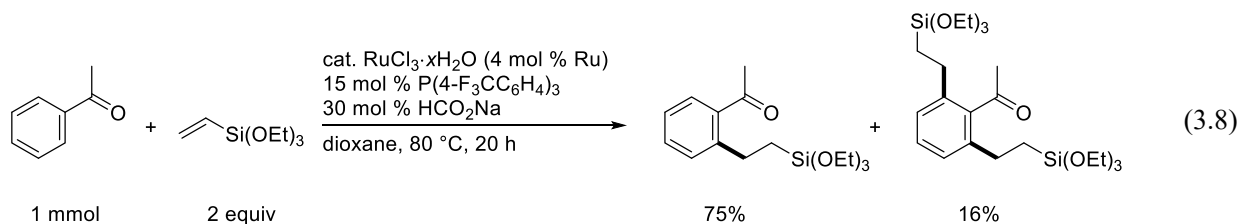
近年、Darses、Genet らは  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$  を触媒前駆体とし、トリフェニルホスフィンおよび還元剤としてギ酸ナトリウムを用いることで、反応系中において発生させたルテニウム 0 価種を触媒とする炭素-水素結合切断を経るアルキル化反応が進行することを見出している(eq. 3.5)<sup>82</sup>。また、ルテニウム錯体の化学量論反応により、 $[\text{RuI}_2(p\text{-cymene})]_2$  はトリフェニルホスフィンおよびギ酸タリウム存在下、重ベンゼン中反応させるとビスホルマートπアレーンホスフィン錯体(eq. 3.6, **A**)を形成し、続いて過剰量のホスフィン存在下、加熱することで  $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$  へと変換され、最終的に 0 価ルテニウム種が生成することを報告している(eq. 3.6)<sup>82b</sup>。



さらに、Darses らの触媒系では、アセトフェノン誘導体とスチレンとのカップリングにおいて、ホスフィン配位子の円錐角 <sup>79a</sup> の違いにより、反応性やアルケン挿入の選択性が変化するを見出している(eq. 3.7) <sup>82c</sup>。



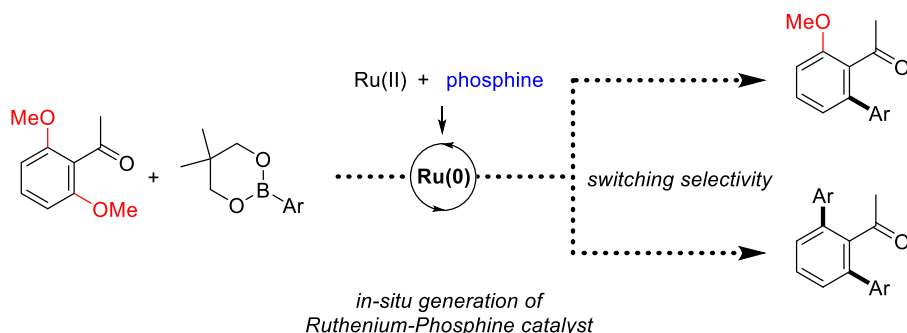
また、RuCl<sub>3</sub> を前駆体とする芳香族ケトンとビニルシランのカップリングにおいては、適切なホスフィン配位子および溶媒を用いることで、より温和な条件でアルキル化体が得られることも見出している(eq. 3.8) <sup>83</sup>。



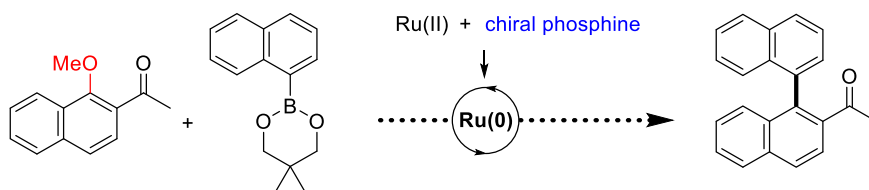


以上のように、反応系中で低原子価ルテニウム錯体を発生させ、触媒反応へと展開することは可能であるが、配向基を用いた炭素-水素結合切断を経るアルケンのヒドロアリール化反応への適用にとどまっている。そこで、著者は Darses らの触媒系を参考に、触媒前駆体および添加剤を検討することで、より効率的な低原子価ルテニウム-ホスフィン錯体の発生が可能になると考えた。我々の研究グループにおける先行研究<sup>27b,29</sup>および第1章、第2章での検討を踏まえると、0 価のルテニウム-ホスフィン錯体は金属中心の電子密度が高く不安定なため、不活性結合を切断することで熱力学的に安定な2 価種となる傾向にあると考えられる<sup>27b,29,84</sup>。そこで作業仮説として、金属中心からの逆供与を効率的に受けるカルボニル配位子やアルケン配位子を有する前駆体あるいは添加剤を用いることで、触媒活性種である0 価ルテニウム-ホスフィン錯体を系中で効率良く調製できると考えた。

本章では2',6'-ジメトキシアセトフェノンの炭素-酸素結合切断を経るアリール化反応において、低原子価ルテニウム-ホスフィンの系中発生法の開発を行う。これは2 価ルテニウム錯体では炭素-酸素結合切断を経るアリール化に不活性であるという性質を利用し、従来法では合成、単離が難しいホスフィン-ルテニウム錯体であっても簡便に触媒反応に利用できる有用性の高い合成手法となり得る。また、構築した手法を用いてホスフィン配位子のスクリーニングを行い、ホスフィン配位子の違いによる反応性や選択性の変化の結果についても述べる(Fig. 3. 1. 1.)。さらに、構築した触媒系を利用することで達成できる触媒反応として、キラルホスフィン配位子を用いた、立体的に込み合った位置でのアリール化によるアトロプ異性選択的なビアリール化合物の合成についても併せて検討を行った(Fig. 3. 1. 2.)。



**Fig. 3. 1. 1.** Working hypothesis for in-situ generation of ruthenium-phosphine complexes for C–O arylation of an acetophenone derivative as a divergent catalyst system.



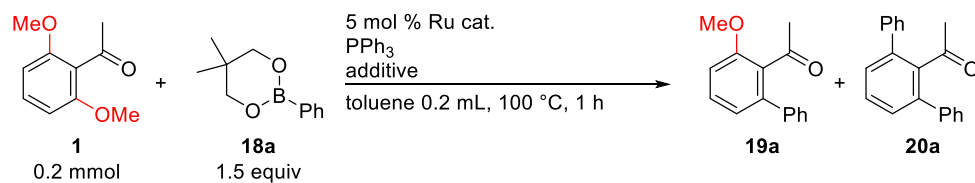
**Fig. 3. 1. 2.** Application to the acymmetric C–O arylation by ruthenium-chiral phosphine catalyst.

## 第1節 ルテニウム-ホスフィン触媒の系中発生を利用した炭素－酸素結合切断を経る芳香族ケトンのアリール化反応の開発

### § 3. 1. 1. 触媒検討

Darses らによる炭素－水素結合切断を経るアルキル化反応を参考に、2',6'-ジメトキシアセトフェノンの炭素－酸素結合切断を経るアリール化反応の触媒系の検討を行った(Table 3. 1. 1.)。1.5 当量のフェニルボロン酸エステルを用いてトルエン中 100 °C で1 時間反応させたところ、Darses らの触媒系では反応が進行しなかった(entry 1)。トリフェニルホスフィンを 10 mol %まで減らし、ギ酸ナトリウムの代わりに 20 mol %のフッ化セシウム、1 当量のスチレンを添加剤として加えたところ、転化率は低いものの目的のフェニル化反応が進行し、ジアリール化体が優先して生成した(entry 2)。触媒前駆体としてカルボニル配位子を導入した  $\text{RuCl}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$  (**43**)を用いたところ、良好に反応が進行し、ジアリール化体を主生成物として与えた(entry 3)。そこで、entry 3 の条件を基に、各種ホスフィンおよび NHC 配位子を用いて検討を行うこととした。

**Table 3. 1. 1.** Initial attempts for C–O arylation of **1** with arylboronates **18a** by in-situ generated ruthenium-phosphine catalyst.



entry	Ru cat.	PPh <sub>3</sub>	additive	GC results <sup>a</sup>		
				conversion of <b>1</b>	yield of <b>19a</b>	yield of <b>20a</b>
1	1/2 [RuCl <sub>2</sub> ( <i>p</i> -cymene)] <sub>2</sub>	15 mol %	30 mol % HCO <sub>2</sub> Na	< 1%	not detected	trace
2	1/2 [RuCl <sub>2</sub> ( <i>p</i> -cymene)] <sub>2</sub>	10 mol %	20 mol % CsF 1 equiv styrene	18%	2%	13%
3	RuCl <sub>2</sub> (CO)( <i>p</i> -cymene) ( <b>43</b> )	10 mol %	20 mol % CsF 1 equiv styrene	62%	7%	53%

a) Hexadecane was used as internal standard.

### § 3. 1. 2. ホスフィンおよび *N*-ヘテロサイクリックカルベン配位子の検討

各種ホスフィンおよび *N*-ヘテロサイクリックカルベン配位子を検討した(Table 3. 1. 2.)。

配位子を添加しない場合、反応はほぼ進行しなかったことから本反応ではホスフィンの添加により反応が加速されることが示唆された(entry 1)。オルト、メタおよびパラトリルホスフィンを用いた場合、オルト置換の場合には反応が進行しなかったものの、メタ位置換ではトリフェニルホスフィンの場合に比べて反応性が向上した(entries 3-5)。2つのメタ位にメチル基を持つトリス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィンでは、entry 4 とほぼ同等の結果を与え(entry 6)、トリス(2,4,6-トリメチルフェニル)ホスフィンでは反応はほぼ進行しなかった(entry 7)。ホスフィンの電子的効果を調べたところ、電子供与性の低いホスフィンを用いた場合に、反応性の向上が観測された(entries 8 and 9)。この結果は Darses らの反応の結果<sup>83</sup>と一致しており、ルテニウム 0 価種の生成しやすさに起因していると考えられる。

ホスフィン上のフェニル基をシクロヘキシル基に置換したジフェニルシクロヘキシルホスフィンとフェニルジシクロヘキシルホスフィンを用いた場合、著しく反応性が低下したが(entries 10 and 11)、トリシクロヘキシルホスフィンの場合には良好に反応が進行し、さらにモノアリール化体が主生成物として得られた(entry 12)。その他アルキルホスフィンを用いた場合には(entries 13-18)、大きな円錐角を持つホスフィンの場合に良好な結果を与え(entries 14 and 15)、モノアリール化体を主生成物として得た。しかしながら、トリ-*tert*-ブチルホスフィンのように非常に嵩高いホスフィンでは反応は進行しなかった(entry 13)。これらの結果から、トリアルキルホスフィンの場合  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PR}_3)_2$  型の錯体が合成できるホスフィン<sup>85</sup>でのみ反応が進行している。トリスジメチルアミノホスフィンを用いた場合には低収率ではあったが、**19a** が選択的に得られた(entry 21)。一方ホスフィンの代わりに各種 *N*-ヘテロサイクリックカルベンを用いて検討を行ったが、反応はほとんど進行しなかった(entries 22-24)。

これらの結果より、本反応ではトリアリールホスフィンではジフェニル化体を、トリアルキルホスフィンではモノフェニル化体を与える傾向を見出し、同一の触媒前駆体からホスフィンのみを変更することで選択性の切り替えが可能となった。

以上より、取り扱い容易な **43** とホスフィンの組み合わせで簡便に 0 価ルテニウム-ホスフィン錯体を発生させることが可能な触媒系の開発に成功した。

**Table 3. 1. 2.** Screening of external ligands for C–O arylation of **1** with arylboronates **18a**.

5 mol %  $\text{RuCl}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$  (**43**)  
 10 mol % **ligand**  
 20 mol %  $\text{CsF}$   
 1 equiv styrene  
 toluene 0.2 mL, 100 °C, 1 h

entry	ligand	GC results <sup>a</sup>		
		conversion of <b>1</b>	yield of <b>19a</b>	yield of <b>20a</b>
1	none	2%	2%	not detected
2	$\text{PPh}_3$	62%	7%	53%
3	$\text{P}(2\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$	<1%	trace	not detected
4	$\text{P}(3\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$	79%	8%	63%
5	$\text{P}(4\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$	42%	7%	35%
6	$\text{P}(3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_3$	75%	10%	66%
7	$\text{P}(2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2)_3$	2%	2%	not detected
8	$\text{P}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$	12%	2%	5%
9	$\text{P}(4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4)_3$	78%	17%	61%
10	$\text{PPh}_2\text{Cy}$	11%	5%	4%
11	$\text{PPhCy}_2$	2%	2%	trace
12	$\text{PCy}_3$	81%	66%	9%
13	$\text{P}^t\text{Bu}_3$	13%	7%	not detected
14	$\text{P}^t\text{Bu}_2\text{Me}$	90%	76%	13%
17	$\text{P}^i\text{Pr}_3$	96%	78%	17%
18	$\text{PCyp}_3$	10%	1%	trace
19	$\text{P}''\text{Bu}_3$	<1%	trace	not detected
20	$\text{PMe}_3$	1%	1%	not detected
21	$\text{P}(\text{NMe}_2)_3$	11%	11%	not detected
22	IMes	6%	2%	trace
23	IPr	11%	6%	1%
24	$\text{I}^t\text{Bu}$	4%	trace	not detected

IMes                      IPr                       $\text{I}^t\text{Bu}$

a) Hexadecane was used as internal standard.

## 第2節 キラルホスフィン-アルケン配位子を用いた不活性結合切断を経る不斉アリール化反応の開発

### § 3. 2. 1. はじめに

BINAP や BINOL に代表されるような軸不斉を有する化合物は、遷移金属錯体を用いる不斉触媒反応の配位子やそれ自体を不斉触媒に用いるなど有機合成反応において有用な化合物である<sup>86</sup>。その構造は天然物<sup>87</sup>にもみられ、生物活性作用<sup>87c,87d,88</sup>にも影響を与えることから、アトロブ異性体の選択的合成はビアリール合成における重要な研究課題の1つである(Fig. 3. 2. 1.)<sup>87a,87b,89</sup>。

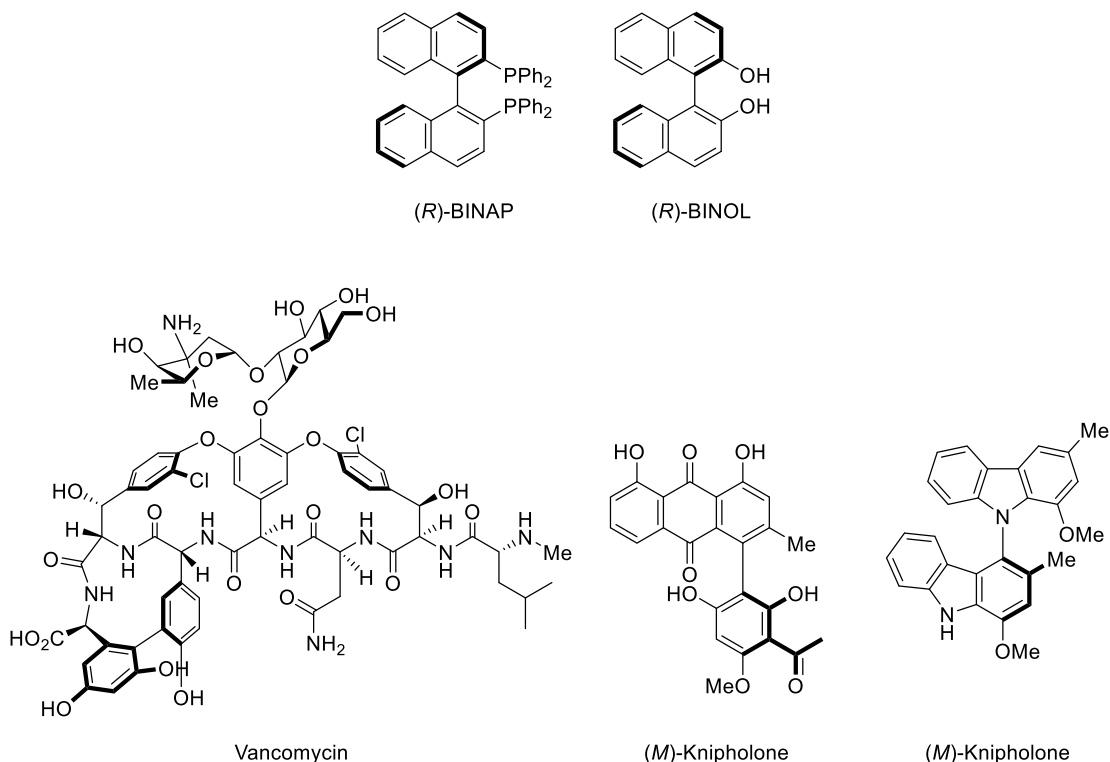
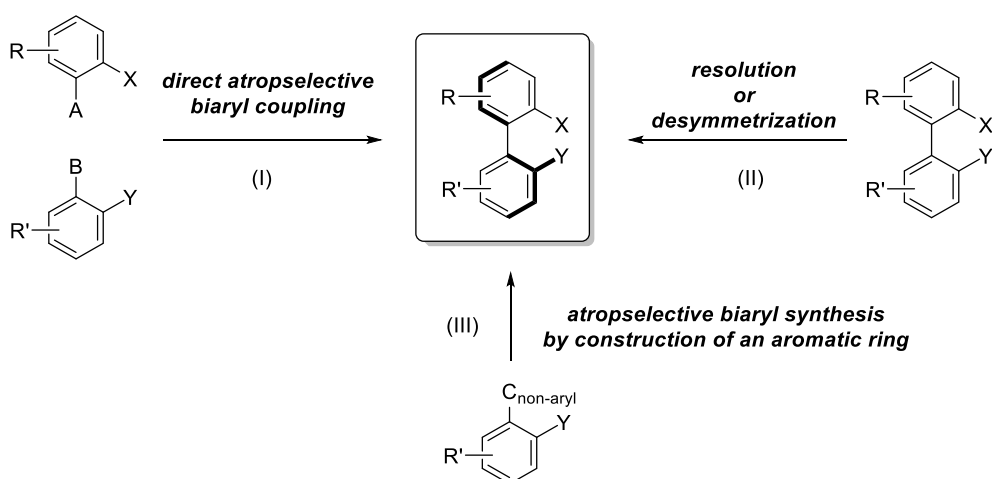


Fig. 3. 2. 1. Selected examples of ligands and natural products having chiral biaryl systems.

軸不斉を有するビアリール類の代表的な合成手法としては図 3. 2. 2 に示した 3 つの手法が知られている<sup>89c</sup>。

- (I) 2つのアレーン類のアトロブ選択的ビアリールカップリング
- (II) アトロブ異性体混合物の光学分割あるいは非対称化による不斉誘起
- (III) アトロブ選択的な芳香環構築

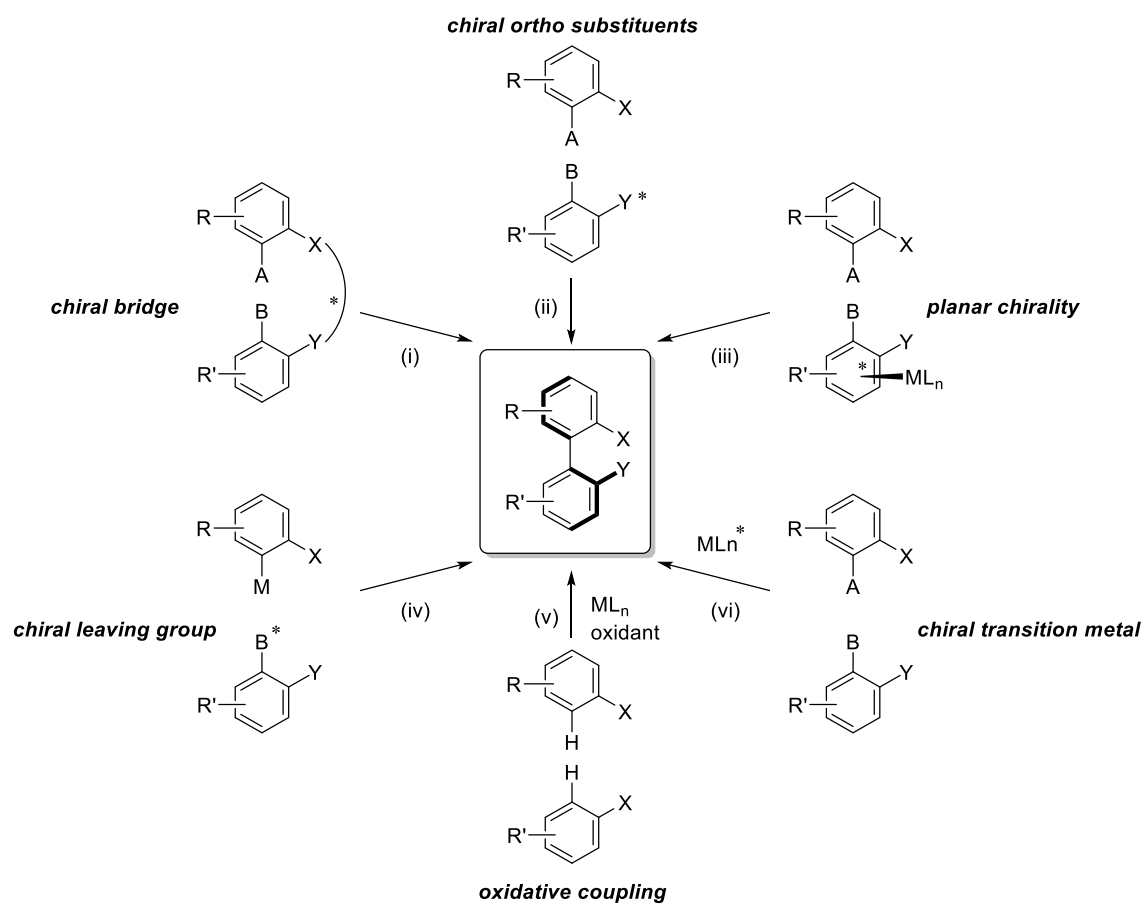


**Fig. 3. 2. 2.** Strategies for atropselective syntheses of axially chiral biaryl systems.

(I)の合成法に関しては、図 3. 2. 3 に示したように、さらに 6 種の合成法に細分化される<sup>89c</sup>。

- (a) 不斉情報を有する架橋構造からの分子間カップリング
- (b) オルト位にキラルな置換基を有する芳香環のカップリング
- (c) 面不斉を有する芳香環のカップリング
- (d) キラルな脱離基を利用したカップリング
- (e) キラルな触媒を用いた酸化的なカップリング
- (f) キラルな触媒を用いたクロスカップリング

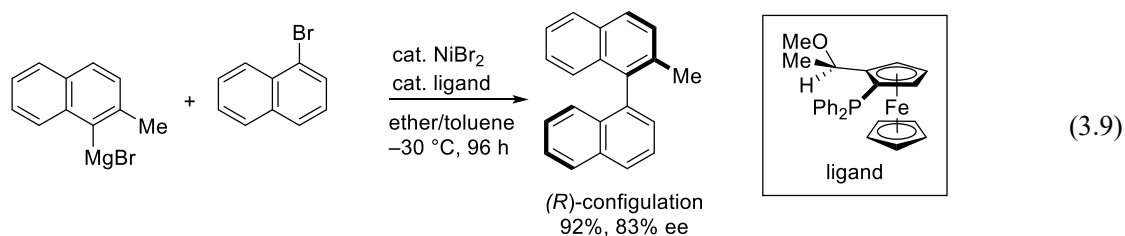
(a)から(c)に関してはジアステレオ選択的なビアリール合成であるのに対し、(d)から(f)に関してはエナンチオ選択的なビアリール合成となる。その中でも、特に(e)および(f)に関しては基質由来の不斉補助基を必要とせず、触媒の不斉情報を転写するため、同一の反応基質から 2 つのアトロプ異性体の合成が可能となる点で非常に魅力的である。しかしながら酸化的カップリングの場合、反応基質の 2 位にフェノール性水酸基が必要となる点や酸化条件に耐えうる基質であることが問題点として挙げられる。一方、キラルな遷移金属錯体を用いたカップリング反応の手法(vi)では、形式的にはレドックスフリーな反応条件かつクロスカップリングによる多様なビアリール化合物が容易に合成可能である。



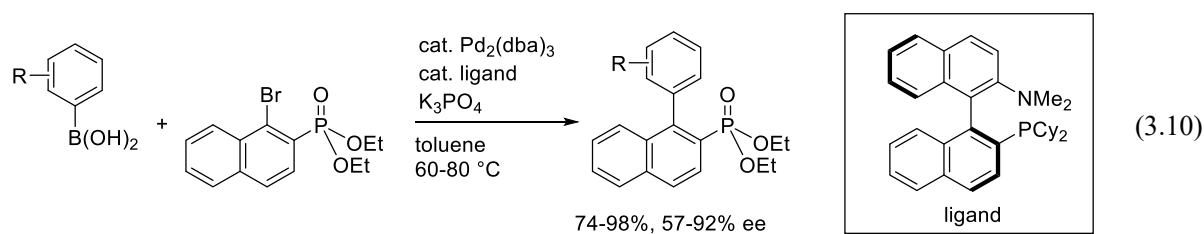
**Fig. 3. 2. 3.** Strategies for direct, atropselective construction of biaryl axes.



キラルな遷移金属錯体を用いたビアリール合成は、林、伊藤らがニッケル触媒を用いた熊田-玉尾-Corriu 型クロスカップリングにより“高エナンチオ選択的”に進行することを初めて報告した(eq. 3.9)<sup>90</sup>。



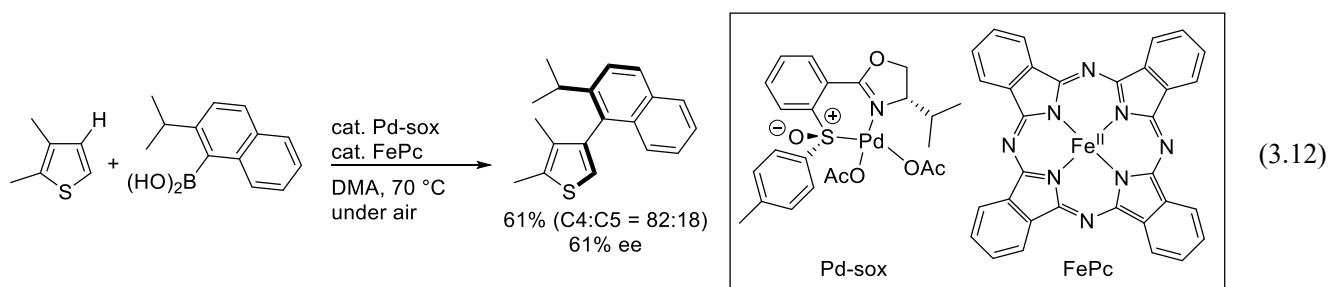
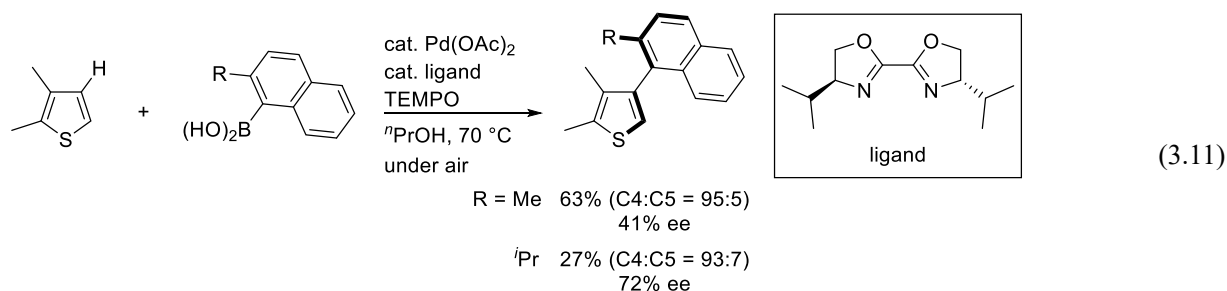
より官能基許容性の高い鈴木-宮浦型の高エナンチオ選択的な反応は、2000 年に Buchwald らによってパラジウム触媒とキラルな単座ホスフィン配位子を用いて達成された (eq. 3.10)<sup>91</sup>。



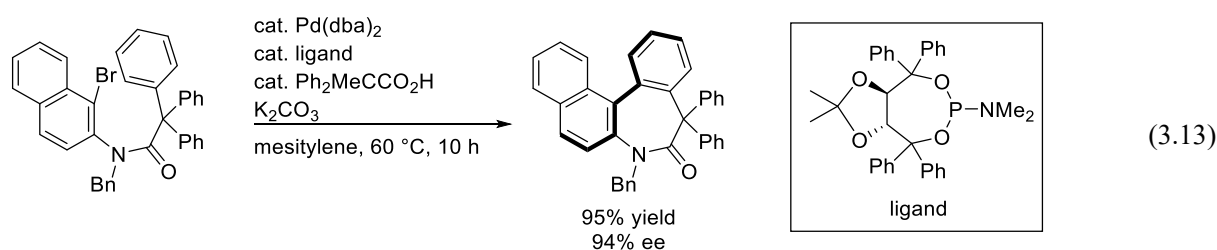
Buchwald の報告以降、様々な不斉配位子を用いたパラジウム触媒による鈴木-宮浦型不斉ビアリールカップリングが多数報告されているものの、そのほぼ全てが求電子剤としてアリールハライドを用いる有機ホウ素試薬とのカップリング反応を利用するものである

89c, 89f。

炭素－水素結合切断を経るキラルな遷移金属触媒を用いたクロスカップリングによる不斉ビアリール合成<sup>92</sup>は、2012年に山口、伊丹らによってチオフェンとナフタレン誘導体のカップリングが報告された(eq. 3.11)<sup>92a</sup>。その翌年、パラジウム/鉄協奏触媒を用いて量論量の酸化剤を必要としない改良法が開発されたものの、エナンチオ選択性は中程度にとどまっている(eq. 3.12)<sup>92b,92c</sup>。



Cramer らは、パラジウム触媒を用いた分子内での炭素－水素結合のアリール化によりジベンズアゼピノンのアトロプ選択的な軸不斉の構築を報告しているものの、分子間での反応は達成されていない(eq. 3.13)<sup>92d</sup>。

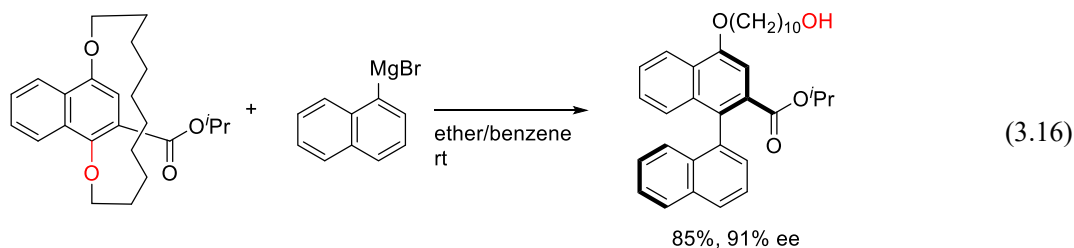
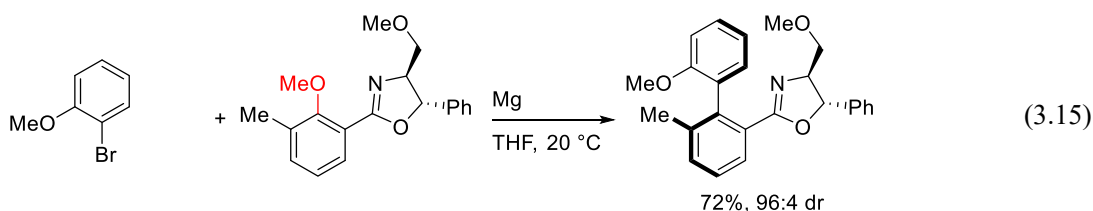
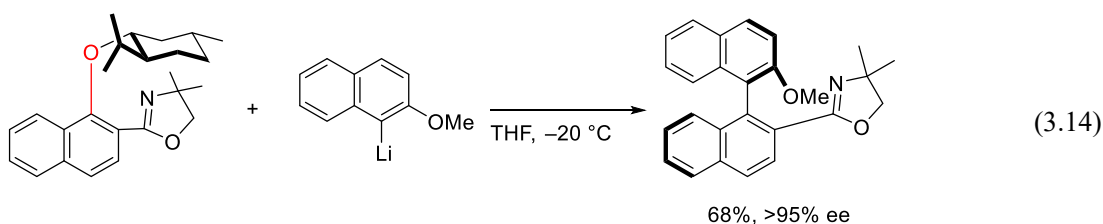


以上のように、不活性結合切断を経るアリール化による不斉ビアリール合成は、収率や選択性および基質設計の点で改善すべき点があり、有機合成上いまだ挑戦的な課題である。

我々の研究グループでは式 3.4 に示したように、立体的に込み合った位置にある炭素–酸素結合においてもルテニウム触媒を用いたアリール化反応が進行することを見出している。したがって、ルテニウム-ホスフィン触媒系では、還元的脱離による炭素–炭素結合における立体的な制限を受けにくいことが示唆される。

そこでルテニウム-ホスフィン触媒の系中発生による炭素–酸素結合切断を経るアリール化において光学活性なホスフィン配位子を用いることで、アトロプ選択的な不斉ビアリール合成が可能になると考え、配位子および反応条件の検討を行うこととした。

不活性な芳香族炭素–酸素結合を反応点とする軸不斉を有するビアリール合成は、キラルな脱離基または不斉補助基を利用した反応が報告されている<sup>93</sup>。1982 年に Cram らは *t*-メントキシ基を脱離基とした芳香族求核置換反応によるビアリール合成を報告している (eq. 3.14)<sup>93a</sup>。続いて、1985 年に Meyers らはオルト位にキラルなオキサゾリン環を有するアニソール誘導体を基質としたビアリール合成を報告している (eq. 3.15)<sup>93b</sup>。1996 年には宮野らによるシクロファンの開裂を利用した不斉転写法が報告されている (eq. 3.16)<sup>93c</sup> もの、光学活性な遷移金属触媒を用いたクロスカップリングによる手法はいまだ達成されていない。



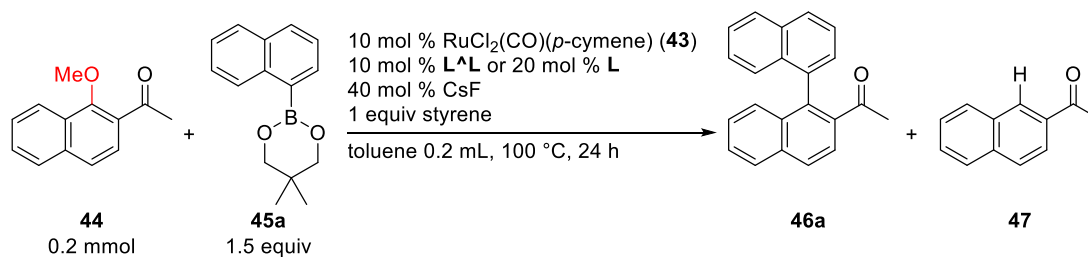
### § 3. 2. 2. 配位子の探索

基質として、1-メトキシ-2-アセトン(**44**)および1-ナフチルボロン酸エステル **45a** を用いて、 $\text{RuCl}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$  (**43**)と様々なキラルホスフィン配位子を組み合わせた触媒による不斉アリール化を試みた(Table 3. 2. 2., Fig. 3. 2. 2. 1.)。

配位子として2座のキラルホスフィン **L1-3** を用いた場合、目的のアリール化体 **46a** は得られなかった(entries 1-3)。このとき副生成物としてケトンの還元体およびボロン酸エステル/スチレン由来のスチルベン誘導体が  $^1\text{H NMR}$  により確認されている。これは系中で生成するナフチル-ルテニウム種(中間体 **a**)がスチレンと反応してアルキルルテニウム種(中間体 **b**)となり、続く $\beta$ -水素脱離によりヒドリドルテニウム種(中間体 **c**)が生成して、スチルベンの放出を経て **44** の還元が触媒的に進行したと考えられる(Fig. 3. 2. 2. 2. **A**)。また、**44** の脱メトキシ化体 **47** も観測されており、その生成機構は、酸化的付加後に生じるアルコキシドルテニウム種からの $\beta$ -水素脱離と、それに続く還元的脱離によるものと推測できる(Fig. 3. 2. 2. 2. **B**)<sup>63c,82b</sup>。

単座ホスフィン(Monodentate Optically Active Phosphine、以下 MOP と略す) **L4**<sup>94</sup>では50% NMR 収率で **46a** が得られ、同時に4%の水素化体 **47** が生じていた(entry 4)。この時、生成物 **46** の鏡像体過剰率は36% ee であり、配位子由来の不斉誘起が確認された。キラルなホスホロアミダイト **L5**<sup>95</sup>では**L4**と比べて反応性および鏡像体過剰率が低下した(entry 5)。Kwon らが開発したホスフィン **L6**<sup>96</sup>では不斉誘起が確認されたものの、反応性が著しく低下した(entry 6)。アミノホスフィン **L7**<sup>97</sup>では反応は進行しなかった(entry 7)。

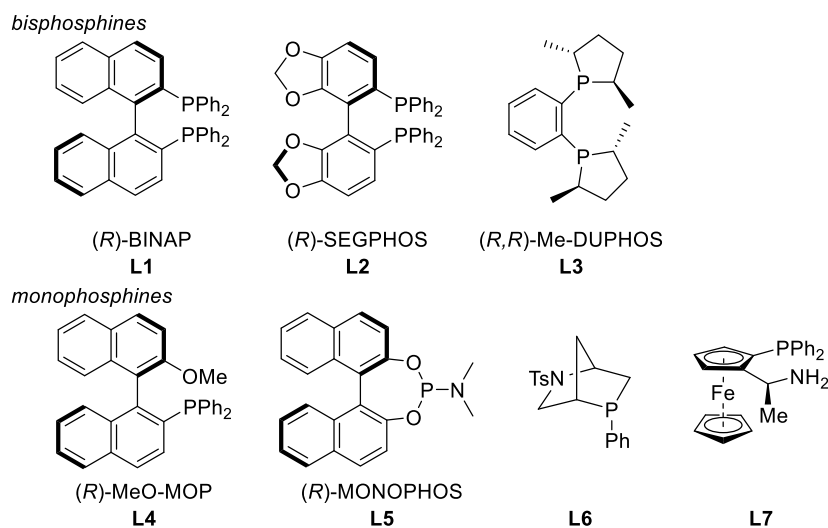
**Table 3. 2. 2.** Initial screening of chiral ligands **L** for C–O arylation of **44** with arylboronates **45a**.



entry	L	loading of L	NMR result <sup>a</sup> / HPLC result <sup>b</sup>			
			conversion of <b>44</b>	yield of <b>46a</b> / ee of <b>46a</b>	yield of <b>47</b>	
1	<b>L1</b>	10 mol %	16%	trace / --	3%	
2	<b>L2</b>	10 mol %	23%	nd / --	2%	
3	<b>L3</b>	10 mol %	51%	nd / --	1%	
4	<b>L4</b>	20 mol %	77%	50% / 36% ee	4%	
5	<b>L5</b>	20 mol %	40%	29% / 29% ee	1%	
6	<b>L6</b>	20 mol %	29%	3% / 21% ee	2%	
7	<b>L7</b>	20 mol %	8%	nd / --	nd	

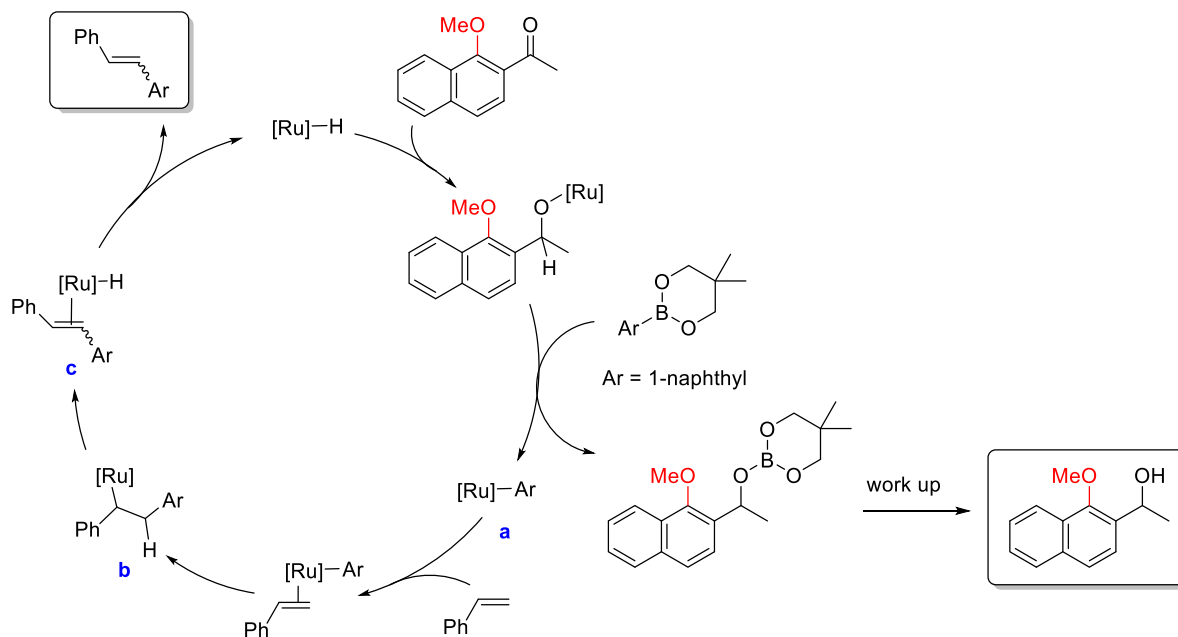
a) 1,3,5-Trimethoxybenzene was used as an internal standard.

b) The ee values were determined by HPLC on a Chiralcel OD-H column.

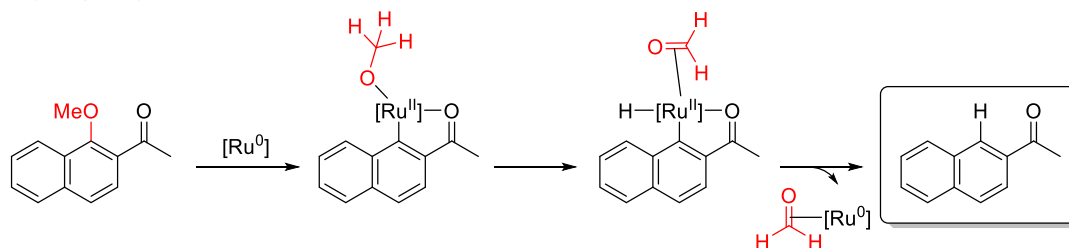


**Fig. 3. 2. 2. 1.** Structure of bidentate/monodentate phosphines.

**A. ketone reduction process**



**B. hydrogenolysis process**



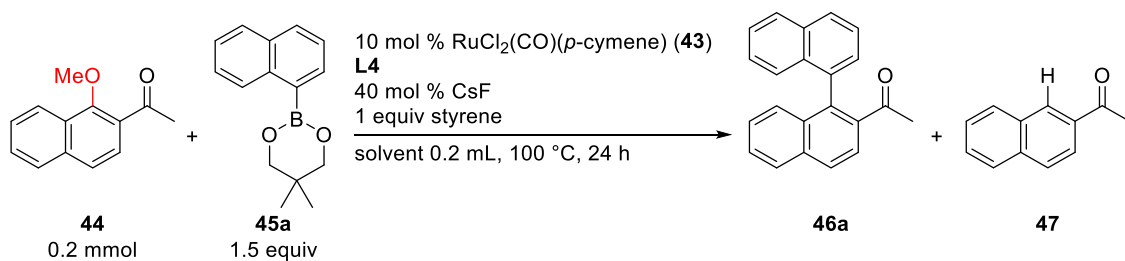
**Fig. 3. 2. 2. 2.** Proposed mechanisms for the generation of undesired products.

### § 3.2.3. 当量と溶媒の調整

**L4** を用いて配位子の当量および溶媒の調整を行った (Table 3.2.3.)。

**L4** を 10 mol % 用いた場合、**44** の転化率は低下したものの、物質収支および **46a** の鏡像体過剰率が向上した (entry 2)。さらに溶媒を 1,4-ジオキサンとした場合、反応性および ee がさらに向上し、目的のアリール化体を NMR 収率 59%、53% ee で得た (entry 3)。

**Table 3.2.3.** Optimization of loading of **L4** and solvent for C–O arylation of **44** with **45a**.



entry	loading of <b>L4</b>	solvent	NMR result / HPLC result			
			conversion of <b>44</b>	yield of <b>46a</b> / ee of <b>46a</b>	yield of <b>47</b>	
1	20 mol %	toluene	77%	50% / 36% ee	4%	
2	10 mol %	toluene	64%	49% / 46% ee	3%	
3	10 mol %	1,4-dioxane	83%	59% / 53% ee	2%	

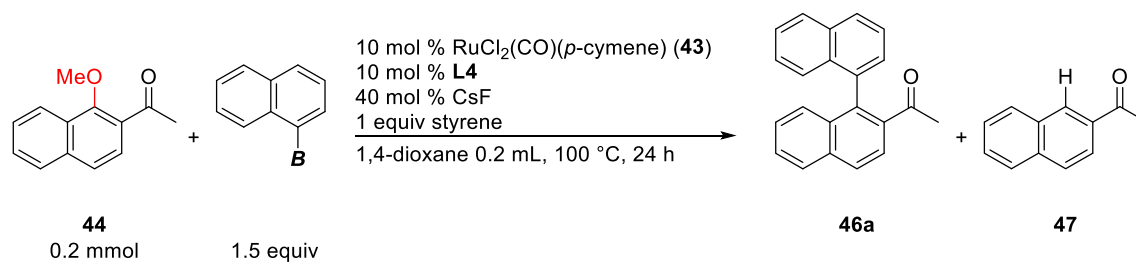
#### § 3. 2. 4. ボロン酸エステルの検討

各種ボロン酸エステルの検討を行った(Table 3. 2. 4.)。

ネオペンタングリコラートエステル **45a** と同様の 6 員環のエステルであるプロパンジオラートエステルでは反応性および収率の向上が見られたものの、鏡像体過剰率は同程度であった(entry 2)。酸素上の $\alpha$ 位にメチル基を有するボロン酸エステルではメチル基の数が増えるにつれ反応性の低下がみられたものの、鏡像体過剰率はほぼ同程度であった(entries 3 and 4)。ピナラートエステルでは収率、鏡像体過剰率ともに中程度でアリール化体 **46a** が得られるとともに、高い物質収支で反応が進行していた(entry 5)。このことは、ピナラートエステル **48a** ではホウ素周りの立体的な嵩高さが **45a** に比べて大きくなるため、アルケンのカルボメタル化に伴うヒドリドルテニウム種の生成が抑えられることで Fig. 3. 2. 2. 2 に示すケトン部位の還元が抑制できていることが示唆される。同じく 5 員環のエチレングリコールエステルでは収率が大きく低下した(entry 6)。



**Table 3. 2. 4.** Screening of arylboronates bearing various protecting groups for C–O arylation of **44** with 1-naphthylboronates having various protecting groups.



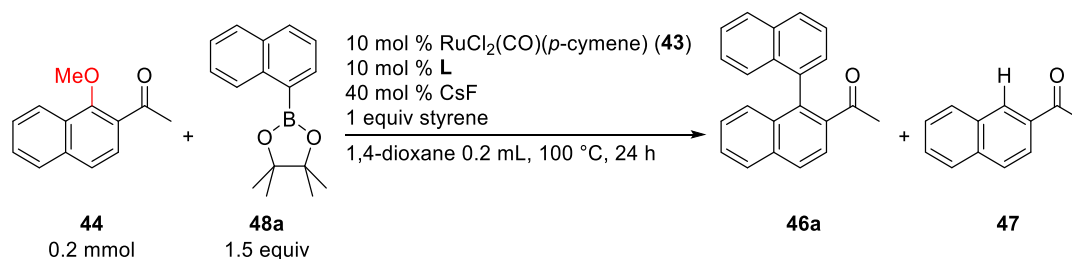
entry	boronate	NMR result / HPLC result		
		conversion of <b>44</b>	yield of <b>46a</b> / ee of <b>46a</b>	yield of <b>47</b>
1		83%	59% / 53% ee	2%
2		94%	67% / 53% ee	4%
3		78%	55% / 52% ee	11%
4		49%	31% / 52% ee	8%
5		71%	56% / 53% ee	15%
6		8%	7% / 45% ee	not detected

#### § 3. 2. 5. キラルモノホスフィンおよびホスホロアミダイト配位子の検討

キラルな単座リン配位子の検討を行った(Table 3. 2. 5., Fig. 3. 2. 5.)。

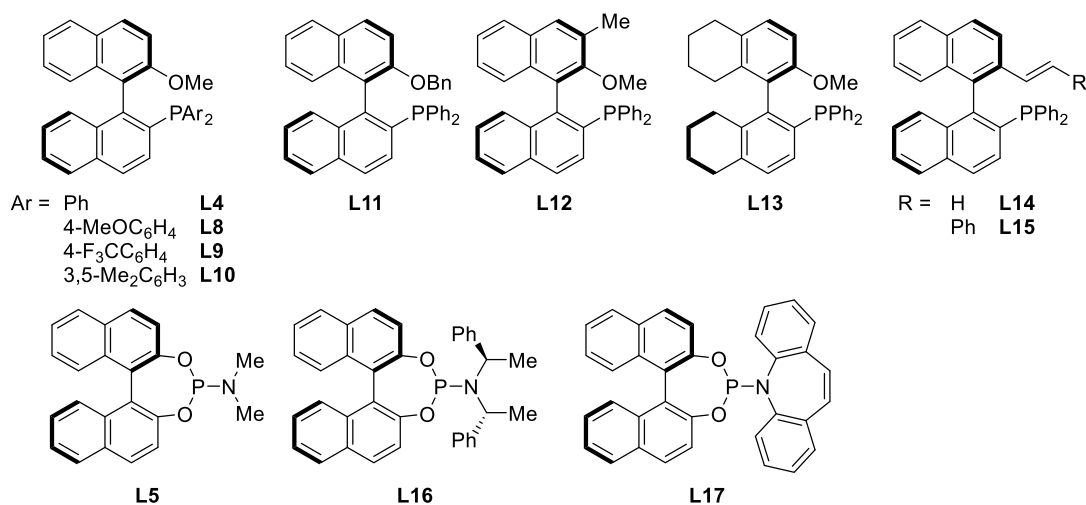
まず、MOP 型配位子 **L4** の構造から、アリール基の置換基効果を調べた。電子供与性のメトキシ基を有する **L8** と電子求引性のトリフルオロメチル基を有する **L9** の比較では、炭素-水素結合切断を経るアルケン挿入反応と同様に、**L9** の反応性が高い結果を得た。また、メタ位にメチル基を導入した **L10** では **L8** と同程度の反応性であったが、いずれの場合においても水素化体 **47** の生成が速く、**46a** の収率および鏡像体過剰率ともに大きな向上はなかった(entries 1-4)。また、2'位の酸素上の置換基をベンジル基とした **L11** では **L4** と比較し、反応性の低下が見られた(entry 5)。3'位にメチル基を導入した **L12**<sup>98</sup> では反応性およびエナンチオ選択性が低下した。縮環部位が飽和体の **L13** では収率およびエナンチオ選択性が大きく低下した(entry 7)。2'位にビニル基を有する **L14**<sup>99</sup> では反応性が大幅に低下したものの、スチレン非存在下でも反応が進行し、鏡像体過剰率の向上が見られた(entries 8 and 9)。同じく 2'位にアルケン部位を有する **L15**<sup>99</sup> では **L14** と比較して反応性が大幅に向上し、同時に鏡像体過剰率の向上も見られた(entries 10 and 11)。各種ホスホロアミダイト **L5**, **L16** および **L17**<sup>100</sup> では水素化体 **47** の生成が加速され、**46a** の収率および鏡像体過剰率は低いものとなった(entries 12-14)。

**Table 3. 2. 5.** Screening of chiral ligands for C–O arylation of **44** with arylboronates **48a**.



entry	L	NMR result / HPLC result				
		conversion of <b>44</b>	yield of <b>46a</b> / ee of <b>46a</b>		yield of <b>47</b>	
1	<b>L4</b>	71%	56%	/	53% ee	15%
2	<b>L8</b>	38%	24%	/	52% ee	11%
3	<b>L9</b>	86%	59%	/	49% ee	20%
4	<b>L10</b>	42%	28%	/	55% ee	13%
5	<b>L11</b>	56%	47%	/	57% ee	8%
6	<b>L12</b>	40%	32%	/	42% ee	7%
7	<b>L13</b>	7%	6%	/	17% ee	not detected
8	<b>L14</b>	25%	18%	/	−30% ee	7%
9 <sup>a</sup>	<b>L14</b>	10%	5%	/	−53% ee	3%
10	<b>L15</b>	77%	63%	/	−61% ee	4%
11 <sup>a</sup>	<b>L15</b>	80%	71%	/	−62% ee	7%
12	<b>L5</b>	57%	20%	/	30% ee	26%
13	<b>L16</b>	36%	11%	/	18% ee	9%
14	<b>L17</b>	86%	35%	/	28% ee	31%

a) The reaction was conducted in the absence of styrene.



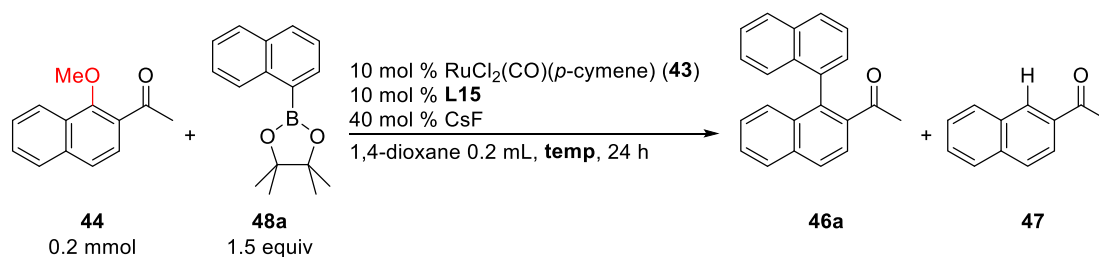
**Fig. 3. 2. 5.** Structure of MOP- and MONOPHOS-type ligands.

§ 3. 2. 6. アルケン部位を有するキラルモノホスフィン **L15** を用いた温度検討

配位子 **L15** を用いて温度検討を行った (Table 3. 2. 6.)。

反応温度を 60-100 °C の間で変化させ、収率と鏡像体過剰率への影響を調べた。その結果、70 °C において **46a** の収率は 31% と低下したが、78% ee まで鏡像体過剰率は向上した (entry 3)。そこで、配位子として **L15** の母核を持つホスフィンを用いて検討を再度行うこととした。

**Table 3. 2. 6.** Effect of reaction temperatures for C–O arylation of **44** with arylboronates **48a** by catalyst system consisting of **43** with **L15**.



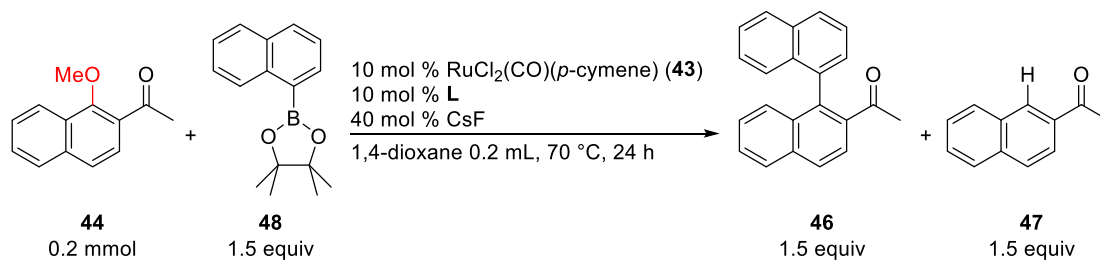
entry	temp	NMR result / HPLC result			
		conversion of <b>44</b>	yield of <b>46a</b> / ee of <b>46a</b>	yield of <b>47</b>	
1	100 °C	80%	71% / –62% ee	7%	
2	80 °C	41%	36% / –66% ee	3%	
3	70 °C	35%	31% / –78% ee	4%	
4	60 °C	9%	8% / –72% ee	not detected	

### § 3.2.7. アルケン部位を有するキラルモノホスフィンの検討

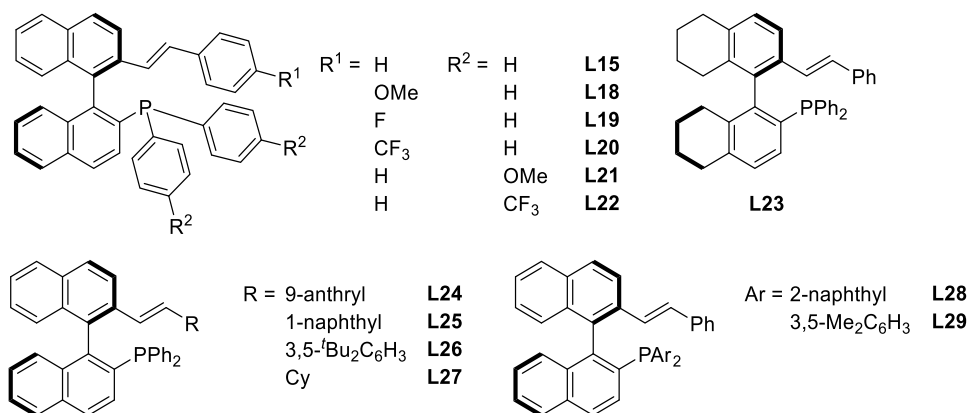
配位子 **L15** のアルケン部位およびホスフィン上のフェニル基に種々の置換基を有するホスフィンを用い、70 °C の条件で再度配位子の検討を行った (Table 3.2.7., Fig. 3.2.7.)。

まず配位子を用いない場合では反応は進行せず、本反応ではキラルモノホスフィン配位子の関与しない副反応によるラセミ体の生成がないことを確認した (entry 1)。スチリル基上のパラ位の置換基を変更した場合は、反応性や鏡像体過剰率に多少の変化はあったが、結果の向上には至らなかった (**L18-20**, entries 3-5)。ホスフィン上のアリール基のパラ位に電子供与性のメトキシ基を導入した **L21** および電子求引性のトリフルオロメチル基を導入した **L22** では **L15** と比べて反応性および鏡像体過剰率が低下した (entries 6 and 7)。以上より、スチリル基およびホスフィン上の芳香環の電子的制御によるエナンチオ選択性の向上は望めなかった。そこで、立体的な環境を変化させることで鏡像体過剰率の向上を目指した。飽和体 **L23** では収率、鏡像体過剰率ともに大きく低下した (entry 8)。アルケン部位に 9-アントリル基を導入した **L24** では収率が著しく低下した (entry 9)。1-ナフチル基を導入した **L25** では収率が収率およびエナンチオ選択性の向上は見られなかった (entry 10)。3,5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基を導入した **L26** では、良好な鏡像体過剰率であったものの収率は大きく低下した (entry 11)。アルキル基であるシクロヘキシル基を導入した **L27** では収率、鏡像体過剰率ともに大きく低下した (entry 12)。続いて、ホスフィン上に 2-ナフチル基を持つ **L28** の場合、鏡像体過剰率は 76% ee と **L15** と同程度であったが収率は 21% まで低下した (entry 13)。3,5-ジメチルフェニル基を導入した **L29** を用いた場合に鏡像体過剰率 81% ee と最も良い鏡像体過剰率を示したものの、収率は 23% であった。

**Table 3. 2. 7.** Screening of chiral ligands bearing olefin moiety for C–O arylation of **44** with arylboronates **48a**.



entry	L	NMR result / HPLC result				
		conversion of <b>44</b>	yield of <b>46a</b> / ee of <b>46a</b>		yield of <b>47</b>	
1	--	<1%	nd	/	--	not detected
2	<b>L15</b>	35%	31%	/	−78% ee	4%
3	<b>L18</b>	15%	13%	/	−71% ee	3%
4	<b>L19</b>	31%	26%	/	−73% ee	1%
5	<b>L20</b>	34%	30%	/	−67% ee	3%
6	<b>L21</b>	22%	19%	/	−67% ee	2%
7	<b>L22</b>	41%	39%	/	−59% ee	2%
9	<b>L23</b>	5%	5%	/	−55% ee	not detected
9	<b>L24</b>	7%	4%	/	--	3%
10	<b>L25</b>	28%	22%	/	−72% ee	4%
11	<b>L26</b>	10%	7%	/	−77% ee	3%
12	<b>L27</b>	18%	7%	/	−64% ee	4%
13	<b>L28</b>	28%	21%	/	−76% ee	2%
14	<b>L29</b>	26%	23%	/	−81% ee	3%



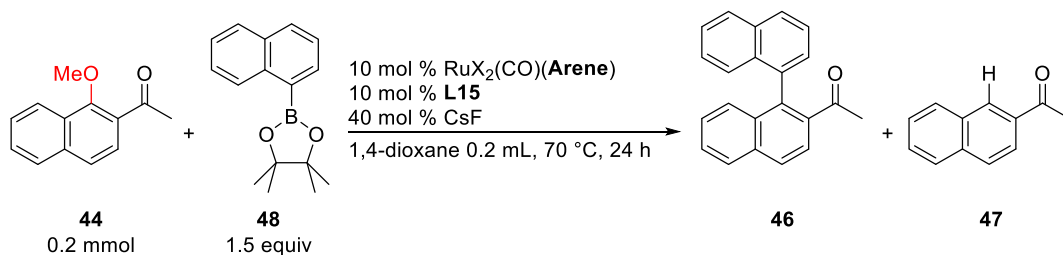
**Fig. 3. 2. 7.** Structure of phosphine-alkene ligands.

### § 3. 2. 8. 触媒前駆体の検討

配位子 **L15** を用いて錯体 **43** と類似の構造を有する各種アレーンルテニウム錯体の検討を行った(Table 3. 2. 8.)。

ヨード配位子を有する  $\text{RuI}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$  では収率および鏡像体過剰率は **43** を用いた場合と比べて低下した(entry 2)。アレーン配位子をメシチレンまたはヘキサメチルベンゼンとした場合、それぞれ反応性が大きく低下した(entries 3 and 4)。

**Table 3. 2. 8.** Screening of  $\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{Arene})$  for C–O arylation of **44** with arylboronates **48a**.



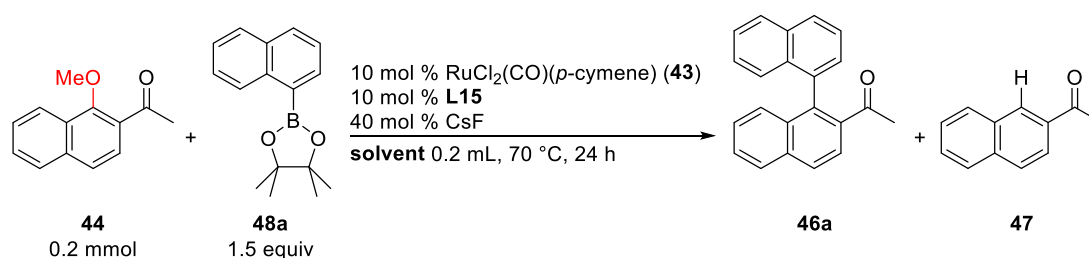
entry	$\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{Arene})$	NMR result / HPLC result			
		conversion of <b>44</b>	yield of <b>46</b> / ee of <b>46</b>	yield of <b>47</b>	
1	$\text{RuCl}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$ ( <b>43</b> )	35%	31% / –78% ee	4%	
2	$\text{RuI}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$	14%	13% / –70% ee	2%	
3	$\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{mesitylene})$	<1%	nd / nd	nd	
4	$\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{C}_6\text{Me}_6)$	14%	10% / –72% ee	2%	



### § 3. 2. 9. 溶媒の検討

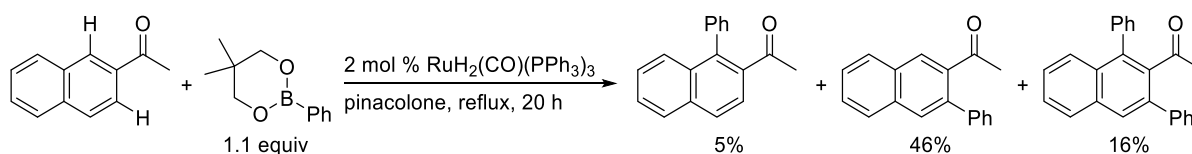
各種溶媒の検討を行った(Table 3. 2. 9.)。エーテル系溶媒では、4-メチルテトラヒドロピラン(MTHP)を溶媒とした場合、1,4-ジオキサンと同等の結果を与えたが、鏡像体過剰率はわずかに低下した(entry 2)。シクロペンチルメチルエーテルやジブチルエーテルでは鏡像体過剰率は同程度であったが、収率が大きく低下した(entries 3 and 4)。芳香族系溶媒では、トルエンおよび1,1,1-トリフルオロトルエンを用いた場合に収率の向上が見られたものの、鏡像体過剰率は低下した(entries 5-8)。ピナコロンを用いた場合にも収率および鏡像体過剰率の低下が見られた(entry 9)。RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>を触媒とする2-アセトナフ톤の炭素-水素結合切断を経るフェニル化反応では、3位でのアリール化が優先することが分かっている(Scheme 3. 2. 9.)<sup>57</sup>。しかしながら、ピナコロン溶媒中での3位でのアリール化は観測されず、化学選択的なアリール化が進行する点で興味深い結果を得た。

**Table 3. 2. 9.** Screening of solvents for C–O arylation of **44** with arylboronates **48a**.



entry	solvent	NMR result / HPLC result			
		conversion of <b>44</b>	yield of <b>46a</b> / ee of <b>46a</b>		yield of <b>47</b>
1	1,4-dioxane	35%	31%	/ –78% ee	4%
2	MTHP	35%	33%	/ –74% ee	2%
3	CypOMe	15%	14%	/ –73% ee	not detected
4	<i>n</i> Bu <sub>2</sub> O	16%	16%	/ –71% ee	not detected
5	toluene	39%	36%	/ –73% ee	1%
6	benzene	20%	18%	/ –68% ee	not detected
7	anisole	27%	24%	/ –74% ee	2%
8	1,1,1-trifluorotoluene	44%	41%	/ –69% ee	2%
9	pinacolone	24%	22%	/ –71% ee	1%

**Scheme 3. 2. 9.** Product selectivity on ruthenium-catalyzed phenylation of 2-acetonaphthone.

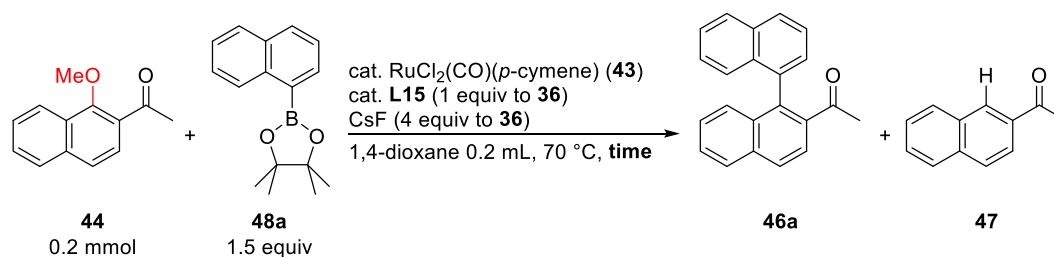


### § 3. 2. 10. 触媒量および反応時間の検討

触媒量と反応時間の検討を行った(Table 3. 2. 10.)。

これまでの条件から **43** の触媒量を 15 mol %としたところ、**46** の収率は 37%に増加し、鏡像体過剰率は 79% ee となった(entry 2)。さらに、反応を 48 時間とすると、NMR 収率 61% まで収率が向上し、単離収率 58%、鏡像体過剰率 76% ee で目的物 **46** が得られた。そこで、entry 3 の条件を本反応の最適条件とした。

**Table 3. 2. 10.** Optimization of reaction conditions for C–O arylation of **44** with arylboronates **48a**.



entry	<b>43</b>	time	NMR result / HPLC result			
			conversion of <b>44</b>	yield of <b>46</b> / ee of <b>46</b>		yield of <b>47</b>
1	10 mol %	24 h	35%	31%	/ –78% ee	4%
2	15 mol %	24 h	41%	37%	/ –79% ee	4%
3	15 mol %	48 h	67%	61% (58%) <sup>a</sup>	/ –76% ee	6%

a) Isolated yield.

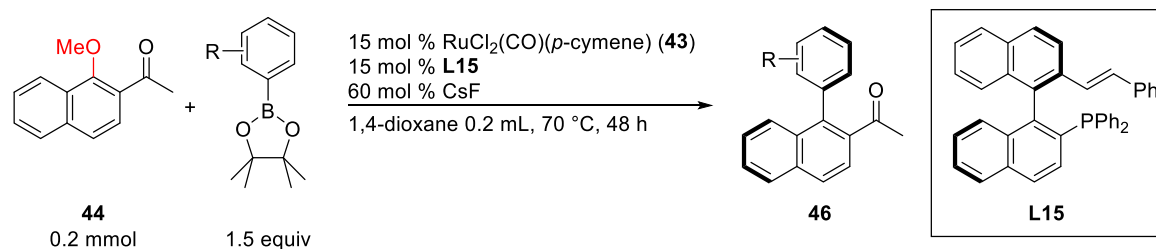


#### § 3. 2. 11. ボロン酸エステルの適用範囲に関する検討

最適条件を用いて各種ボロン酸エステルの適用範囲に関する検討を行った。

まず、1-ナフチルボロン酸エステルの4位に各種置換基を有するボロン酸エステルの検討を行った。電子供与性のメトキシ基を有するボロン酸エステル **48b** では反応性の低下が見られ、収率 29%, 71% ee で **46b** が得られた(entry 2)。反応時間を 96 時間に延長したところ収率は 50%に向上したが、鏡像体過剰率の若干の低下が見られ、68% ee で **46b** を得た(entry 3)。メチル基を有するボロン酸エステル **48c** では無置換の **48a** の場合と比べて収率は低下したものの、鏡像体過剰率 79% ee と比較的良い選択性でアリアル化体 **46c** が得られた(entry 4)。フルオロ基の場合においても収率 50%で目的物 **46d** を与え、鏡像体過剰率は 77% ee であった(entry 5)。電子求引性のクロロ基を有する **48e** では反応性が大きく低下した(entry 6)。また、ブロモ基は許容性を示さず、ほぼ原料回収となった(entry 7)。9-フェナントリルボロン酸エステル **48g** では収率 44%、71% ee で **46g** が得られた(entry 8)。単環の 2-メチルフェニルボロン酸エステル **48h** では反応はほとんど進行しなかったものの(entry 9)、ネオペンチルグリコラートエステル **45h** において収率 47%、62% ee でアリアル化体 **46h** が得られた(entry 10)。

**Table 3. 2. 11.** Ruthenium-catalyzed atropo-enantioselective C–O arylation of aromatic ketone **44** with various boronates.



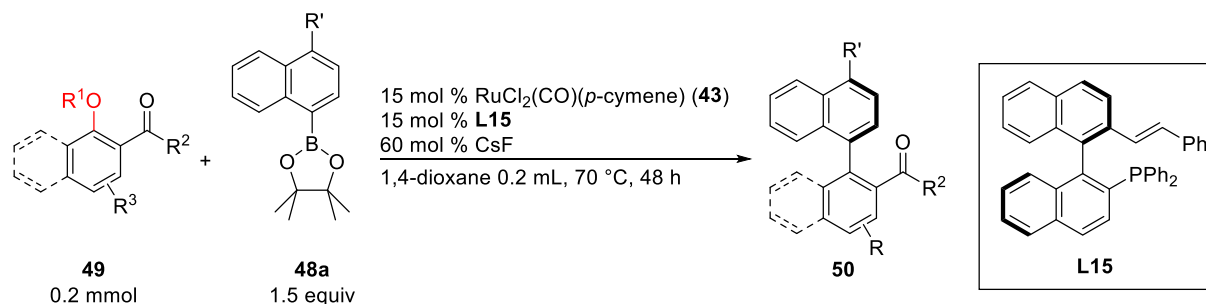
entry	boronate			time	isolated yield	enantiomeric excess
	Ar	R	number			
1		H	<b>48a</b>	48 h	58%	76% ee
2		OMe	<b>48b</b>	48 h	29%	71% ee
3		OMe	<b>48b</b>	96 h	50%	68% ee
4		Me	<b>48c</b>	48 h	50%	79% ee
5		F	<b>48d</b>	48 h	50%	77% ee
6		Cl	<b>48e</b>	48 h	23%	75% ee
7		Br	<b>48f</b>	48 h	<5%	----
8			<b>48g</b>	48 h	44%	71% ee
9			<b>48h</b>	48 h	<5%	----
10			<b>45h</b>	48 h	47%	62% ee

### § 3. 2. 12. 各種芳香族ケトンに関する検討

各種芳香族ケトンの検討を行った。

単環の 3',5'-ジメチル-2'-メトキシアセトフェノン(**49a**)と **48a** の反応では収率 79%、75% ee と高い収率および選択性でアリール化体 **50a** を与えた(entry 1)。また、フルオロ基を置換したボロン酸エステル **48d** を用いても反応は進行し、収率 68%、75% ee でアリール化体 **50d** が得られた(entry 2)。しかしながら脱離基をエトキシ基やアリーロキシ基とした **49b, c** やピバロフェノン誘導体 **49d**、1-エトキシ-2-アセトナフトン(**49e**)では反応はほとんど進行しなかった(entries 3-6)。

**Table 3. 2. 12.** Ruthenium-catalyzed atropselective C–O arylation of aromatic ketone **49** with **48a**.



entry	<b>49</b>	R'	isolated yield	enantiomeric excess
1		<b>49a</b> H	79%	75% ee
2		<b>49a</b> F	68%	75% ee
3		<b>49b</b> H	<10% <sup>a</sup>	----
4		<b>49c</b> H	<5% <sup>a</sup>	----
5		<b>49d</b> H	<5% <sup>a</sup>	----
6		<b>49e</b> H	<5% <sup>a</sup>	----

a) Yield was confirmed by  $^1\text{H}$  NMR analysis.

### § 3.2.13. 芳香族アミドおよびエステル類に関する検討

各種芳香族アミドおよびエステル類の検討を行った。

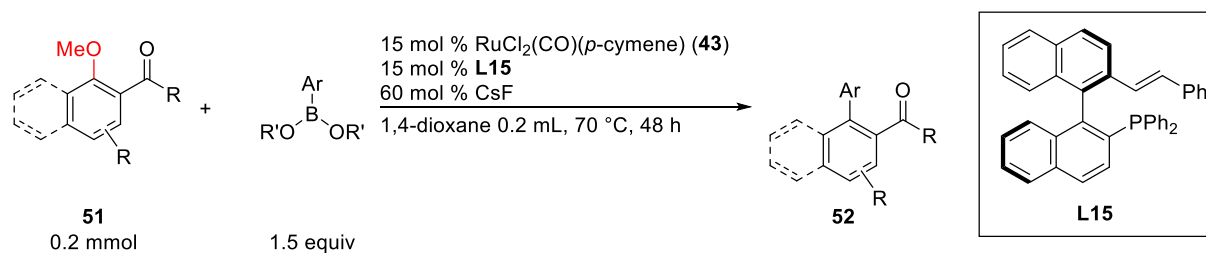
まず、各種芳香族アミドに関しての検討を行った。*N,N*-ジメチルアミド基を配向基とする **51a** では、1-ナフチル基の導入においてピナコラートエステル **48a** を用いて収率 51%、67% ee でアリアル化体 **52aa** が得られた(entry 1)。オルトメチルフェニル基の導入ではネオペンチルグリコラートエステルを用いて収率 54%、アリアル化体 **52ab** が得られたものの、エナンチオ選択性は 44% ee と大きく低下した(entry 2)。モルホリンアミド **51b** や Weinreb アミド **51c** を用いた場合、前者でのみ反応が進行し、1-ナフチル基の導入において **52b** を収率 42%、73% ee で得た(entries 3 and 4)。また、*N,N*-ジメチルアミド基を配向基とするベンズアミド誘導体 **51d** では、反応がほとんど進行しなかった(entry 5)。

続いて各種芳香族エステル類を用いた検討を行った。

メチルエステル **51e** およびイソプロピルエステル **51f** ではいずれの場合も目的のアリアル化体はほぼ得られなかった(entries 6 and 7)。また、単環のベンゾエート誘導体 **51g** においても同様であった(entry 8)。



**Table 3. 2. 13.** Ruthenium-catalyzed atropselective C–O arylation of aromatic compounds **51**.



entry	<b>51</b>	Ar	isolated yield	enantiomeric excess
1			51%	67% ee
2	<b>51a</b>		54%	44% ee
3			42%	73% ee
4			<5% <sup>a</sup>	
5			<5% <sup>a</sup>	
6			<5% <sup>a</sup>	
7			<5% <sup>a</sup>	
8			<5% <sup>a</sup>	----

a) Yield was confirmed by  $^1\text{H}$  NMR analysis.

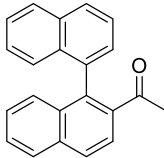
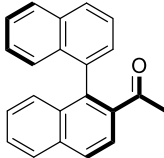
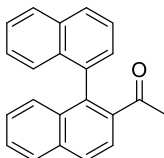
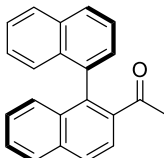
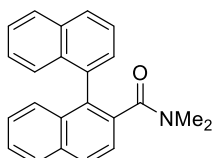
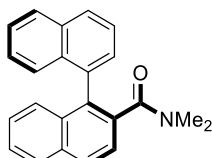
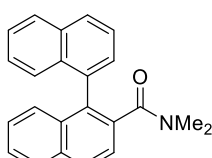
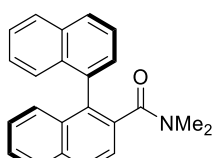
### § 3. 2. 14. 絶対立体配置の決定

本手法により得られた生成物に関して絶対立体配置の決定を行った。

まず、ビナフチルケトン **46a** およびアミド **52a** に関しては各種スペクトルの文献値<sup>101</sup> との比較により決定することとした。

それぞれの化合物の旋光度の比較を行うと、Table 3. 2. 14.に示したように **46a** および **52a** のいずれの場合においても旋光度の符号が文献値と異なっていたため、それぞれ(*R*)体と決定した。しかしながら化合物 **46a** においては文献値の記述に信頼が置けないため、ジアステレオマーへの誘導または CD スペクトルによる決定などが追加で必要と考えられる。

**Table 3. 2. 14.** Comparison specific rotation of **46a** and **52aa**.

compound	literature or synthetic product	specific rotation	absolute configuration
 <b>46a</b>	literature (98.4% ee)	$[\alpha]_D^{20} 984$ ( <i>c</i> 0.1, CHCl <sub>3</sub> )	 (S)
 <b>46a</b>	synthetic product (76% ee)	$[\alpha]_D^{22} -93.0$ ( <i>c</i> 0.90, CHCl <sub>3</sub> )	 (S)
 <b>52a</b>	literature (79% ee)	$[\alpha]_D^{22} +66.0$ ( <i>c</i> 0.80, CHCl <sub>3</sub> )	 (R)
 <b>52a</b>	synthetic product (67% ee)	$[\alpha]_D^{19} -49.2$ ( <i>c</i> 0.75, CHCl <sub>3</sub> )	 (S)

## 結言

本章では 2 価ルテニウム錯体を前駆体とする様々なルテニウム-ホスフィン触媒の系中発生法の開発と、それを用いた炭素-酸素結合切断を経るアリール化における生成物選択性の制御およびアトロプ選択的な不斉ビアリール合成について述べた。

著者は、2',6'-ジメトキシアセトフェノン **1** とフェニルボロン酸エステル **18a** との反応において、 $\text{RuCl}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$  (**43**) とホスフィンをフッ化セシウムおよびスチレン存在下反応させることで触媒活性種となる低原子価ホスフィン-ルテニウム種を系中で発生させ、炭素-酸素結合切断を経るアリール化が可能であることを見出した。また、トリアリールホスフィンを用いた場合にはジフェニル化体 **19a** が、トリアルキルホスフィン配位子を用いた場合にはモノフェニル化体 **18a** を主生成物として与えたことから、本手法により同一のルテニウム触媒前駆体からホスフィンによる生成物選択性の制御が簡便に行えることを明らかにした。

さらに、1-メトキシアセトナフトン(**44**)と 1-ナフチルボロン酸エステルの反応において、ホスフィン配位子として光学活性な単座ホスフィン配位子を用いることでアトロプ選択的なビアリール合成が可能であることを見出し、アルケン部位を有する MOP 型配位子 **L15** を用いた場合に、最も効率的にアトロプ不斉を有するビナフチル化合物 **46** を与えた。また、本触媒系では単環のアセトフェノン誘導体 **49a** やジメチルアミド基を配向基とする **49d** の反応においても良好に反応が進行することを明らかにし、本合成手法が新たなアトロプ選択的なビアリール類の合成法として利用できることを示した。

## 結論

本研究では、多様なルテニウム-ホスフィン触媒を用いた芳香族炭素-酸素結合を代表とする不活性結合の選択的切断を経る炭素-炭素結合形成反応の開発と多段階合成への応用について行った。

第 1 章ではトリフェニルホスフィニルルテニウム錯体を触媒として用いたオルト位に複数の炭素-ヘテロ原子結合を有する芳香族ケトンを選択的なモノアルケニル化反応について述べた。

我々の研究グループでは、これまでにアセトフェノン誘導体のオルト位炭素-水素結合切断を経るアルケニル化において、生成物のアルケン部位と配向基のカルボニル酸素がルテニウムに 2 座で配位することでモノアルケニル化が可能となることを見出している。そこで著者は、オルト位に複数の炭素-酸素結合を有する 2',6'-ジメトキシアセトフェノン(**1**)と  $\beta$ -スチリルボロン酸エステル **2** の反応においても同様にモノアルケニル化体が選択的に得られると考えた。その結果、 $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  (**6**)とフッ化セシウムを組み合わせた触媒を用いることで、炭素-酸素結合切断を経るモノアルケニル化が高効率で進行することを見出した。本反応ではアセトフェノン誘導体やアントロン誘導体およびベンゾフェノン誘導体などの様々な芳香族ケトンや各種アルケニルボロン酸エステルが適用可能であった。また、開発した触媒系を用いて、2つのオルト位に異なる炭素-ヘテロ原子結合を導入したアセトフェノン誘導体を用いて、結合切断の化学選択性について精査した結果、本反応における結合切断の化学選択性は通常の酸化的付加の電子的傾向とは異なり、より高い電子供与性を有する官能基の切断が優先される結果を得た。特に、ジメチルアミノ基とメトキシ基の比較に代表されるように、本触媒系が電子的により不活性な結合を選択して置換反応を進行させる点で興味深い。さらに本反応は、オルト位にそれぞれ複数の炭素-水素および酸素結合を有するベンゾフェノン誘導体 **14** においても化学選択的な炭素-酸素結合切断を経るモノアルケニル化が進行し、高度に酸化されたベンゾフェノン誘導体 **14b** を基質としたモノアルケニル化により Snyder らによるレスベラトロールを基本骨格に有する天然有機化合物合成の共通中間体 **15c** および **17** の合成を行った。

第 2 章ではトリアルキルホスフィニルルテニウム錯体を触媒として用いた芳香族ケトンおよびエステル類の不活性結合切断を経る選択的なモノアリール化反応について述べた。

アリール化におけるモノ官能基化は、連続的なオルト位の結合切断によるジアリール化を抑えることが必要であり、 $\pi$ 酸のアルケンによる触媒活性種の低原子価ルテニウム錯体の効率的な捕捉が求められる。検討の結果、電子供与性の高いアルキルホスフィンを持つ  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21**)とフッ化セシウムおよびスチレンを組み合わせた触媒系を用いることでオルト位に複数の炭素-ヘテロ原子結合を有する芳香族ケトンの選択的なモノアリ

ール化の開発に成功した。選択性の発現は、電子供与性の高いアルキルホスフィンを持つ錯体を用いたことにより、触媒活性種となる 0 価ルテニウム種の金属中心がトリアリールホスフィンの場合と比べてより電子豊富となり、アルケン配位がより強固になったためと考えられる。また、本触媒系は安息香酸エステル類にも適用可能であり、2',4',6'-トリメトキシ安息香酸-*tert*-ブチル(**32**)の芳香族炭素-酸素結合のモノアリール化を利用して天然有機化合物 *altertenuol* の形式合成を達成した。さらに、本触媒系を用いてトリフェニルホスフィン-ルテニウム触媒で進行する不活性結合切断を経る反応について比較検討を行った結果、アセトフェノンのオルト位炭素-水素結合切断を経るアルケン類の挿入反応が進行しないことが明らかとなり、この性質を利用して化学選択的な炭素-水素結合のモノアリール化が可能であることを示した。

第 3 章では多様なルテニウム-ホスフィン錯体の系中発生を利用した芳香族ケトンの炭素-酸素結合切断を経るアリール化反応の開発と、芳香族化合物の不活性結合切断を経るアトロブ選択的な不斉ビアリールカップリング反応への展開について述べた。

これまでルテニウム-ホスフィン触媒を用いた不活性結合切断を経るカップリング反応において、ホスフィン配位子によって収率や選択性が変化することが見出されていた。そこで、これまで前駆体として用いていた 2 価のカルボニルホスフィンルテニウム錯体の合成を必要としない、簡便かつ多様な 0 価ルテニウム-ホスフィン錯体を系中で発生させることを目指した。検討の結果、 $\text{RuCl}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$  (**43**)とホスフィンをフッ化セシウムおよびスチレン存在下反応させることで触媒活性種となる低原子価ホスフィン-ルテニウム種を系中で発生させ、2',6'-ジメトキシアセトフェノン(**1**)の炭素-酸素結合切断を経るフェニル化が可能であることを見出した。この時トリアリールホスフィンを用いた場合にはジフェニル化体 **19a** が、トリアルキルホスフィン配位子を用いた場合にはモノフェニル化体 **18a** が主生成物として得られることが明らかになり、選択性の制御が同一の触媒前駆体 **43** とホスフィンから可能となった。本手法の開発により、これまで前駆体の合成が困難であったルテニウム-ホスフィン触媒を反応に組み込むことが可能となったため、光学活性なホスフィン配位子を用いたアリール化へと展開を試みた。その結果、**43** とアルケン部位を有する MOP 型配位子 **L15** を組み合わせた触媒をフッ化セシウム存在下で系中発生させることで、芳香族ケトンおよびアミド類の不活性結合切断を経るアトロブ選択的な不斉ビアリール合成が可能となった。

本研究は、遷移金属触媒を用いた不活性結合切断を経る分子変換において課題であった、位置、化学、立体および生成物選択的な分子変換を可能とする手法の開発を目標とし、達成されたものである。その過程で、結合切断の化学選択性やホスフィン配位子の効果など触媒反応の知見を蓄積することでルテニウム-ホスフィン錯体の特徴を明らかとし、新たな触媒系の開発へと展開することができた。したがって本研究の成果は、不活性結合切断を経る新たな有機合成手法の開発と多段階合成への応用という”有機合成化学としての展開”と、触媒反応のフィードバックを受けて錯体設計を行い、次なる触媒を開発する”錯体化学的な進展”の両輪にあるといえる。このように、有機合成を指向した有機金属化学の発展は、反応開発の点のみならず、錯体合成や錯体上の反応など錯体化学の理解といった相乗効果を生み出す強力な方法論であることを示すことができた。

今後、著者が遂行した本研究に着想を得て、遷移金属触媒による不活性結合切断を用いた官能基化の手法を積極的に多段階合成へと展開されることで、環境に調和した合成戦略が広く利用されることを期待している。



## 実験項

### I. General Information

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra were recorded on a JEOL ECX-400, AL-400, or ALPHA-400 spectrometer. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410 infrared spectrometer. ESI-MS was performed on a JEOL JMS-T100LCS. GC analysis was performed using a Shimadzu GC-2014 equipped with a CBP-10 capillary column (25 m  $\times$  0.22 mm, film thickness 0.25  $\mu\text{m}$ ). The temperature for GC analysis was programmed from 70 to 250  $^{\circ}\text{C}$  at 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  ramp with a final hold time of 30 min (injection temperature, 250  $^{\circ}\text{C}$ ; detector temperature, 250  $^{\circ}\text{C}$ ). HPLC analysis was performed on a Waters Alliance HPLC System with a Chiralpak OJ-H (4.6 mm  $\times$  250 mm), IA-3 (4.6 mm  $\times$  250 mm), IB-3 (4.6 mm  $\times$  250 mm), IC-3 (4.6 mm  $\times$  250 mm), and IF-3 (4.6 mm  $\times$  250 mm) column with UV detection at 257 nm. Melting points were determined on a Stanford Research Systems MPA 100 instrument. Flash chromatography was carried out with aluminium oxide 90 active basic (Merck Millipore) or silica gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc.). Specific rotations were determined on a HORIBA SEPA-300 High-Sensitive Polarimeter.

Unless otherwise noted, all reactions were carried out under nitrogen and all commercial reagents were used without further purification.

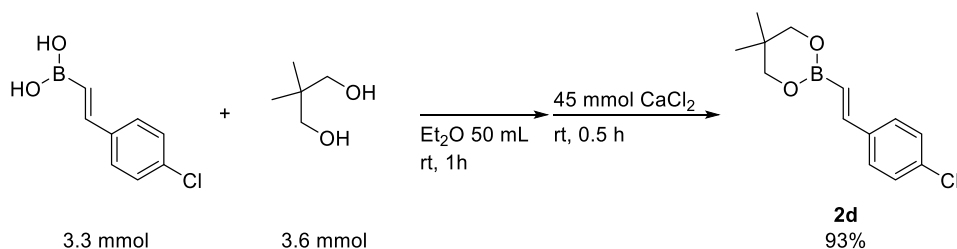
### For §1

#### Solvent and Materials

$\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ <sup>1b</sup>, Ru complex **5**,<sup>27b</sup>  $\text{RuCl}(\text{TMS})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ ,<sup>102</sup> and  $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  (**6**)<sup>103</sup> were prepared by according to the literature procedure. 2',6'-dimethoxyacetophenone (**1**) was recrystallized from hexane. 2'-hydroxy-6'-methoxyacetophenone,<sup>104</sup> 2'-ethoxy-6'-methoxyacetophenone (**10e**),<sup>105</sup> and 2,4,6-trimethoxybenzophenone (**14a**)<sup>106</sup> were prepared by according to the literature procedure. *P*-xylene was distilled from Sodium benzophenone ketyl under nitrogen. Styrene was dried from  $\text{CaH}_2$  and distilled under nitrogen. CsF was purchased from Nacalai Tesque, Inc and used as received. Anhydrous THF and hexane solution of  $n\text{-BuLi}$  were purchased from Kanto Chemical Co. Inc and used as received. THF solution of 1M  $\text{LiBHEt}_3$  was purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. and used as received. Alkenylboronates were prepared from alkenylboronic acids and 2,2-dimethyl-1,3-propanediol in  $\text{Et}_2\text{O}$ .

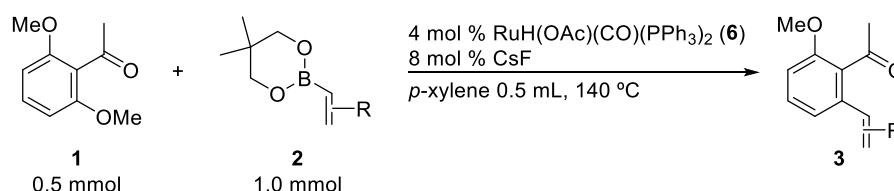


### Preparation of Alkenylboronate 2d

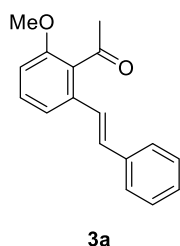


A 200 mL round-bottom flask was charged with 0.6 g of alkenylboronic acid (3.3 mmol), 0.38 g of 2,2-dimethyl-1,3-propanediol (3.6 mmol) and 50 mL of Et<sub>2</sub>O. This mixture was stirred for 1 h at room temperature under air. After the reaction, 5.0 g of CaCl<sub>2</sub> (45 mmol) was introduced to the mixture and stirred for 0.5 h, which was then filtered through Celite and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 9:1) afforded 767 mg (93% yield) of the desired alkenylbornate **2d** as a white solid: Mp 118-119 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.99 (s, 6H), 3.69 (s, 4H), 6.07 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.8, 31.8, 72.1, 121.5, 128.1, 128.6, 134.1, 136.2, 145.6; IR (KBr): 2956 s, 1628 s, 1567 w, 1492 s, 1475 s, 1418 s, 1403 s, 1375 m, 1312 s, 1258 s, 1224 m, 1187 s, 1090 s, 1011 m, 989 s, 807 s, 687 m, 627 w, 492 m, 417 w cm<sup>-1</sup>; Anal. calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BClO<sub>2</sub>: C, 62.33; H, 6.44. Found: C, 62.21; H, 6.43.

### General Procedure for Monoalkenylation of 2',6'-Dimethoxyacetophenone (1)

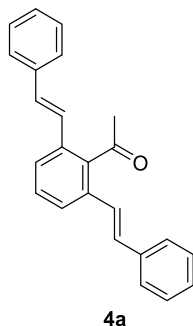


In a glove box, 2',6'-dimethoxyacetophenone (**1**) (0.5 mmol), alkenylboronate **2** (1.0 mmol), RuH(OAc)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**6**) (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), (styrene (1.0 mmol), if added) and 0.5 mL of *p*-xylene were placed in an oven-dried 20 mL Schlenk flask containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 140 °C. After the reaction, the volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining alkenylboronate. Further purification of the product was performed by silica gel column chromatography or gel permeation chromatography (GPC).



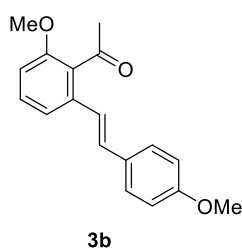
#### Alkenylation Product 3a.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 99.5 mg (79% yield) of alkenylation product **3a** as a white solid. The analytical data for **3a** are in good agreement with those reported in literature.<sup>441</sup>



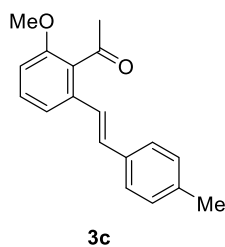
#### Alkenylation Product 4a.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 11.9 mg (7% yield) of alkenylation product **4a** as a white solid: Mp 128-129 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.52 (s, 3H), 7.05 (s, 4H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 5H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 33.6, 124.9, 125.0, 126.8, 128.2, 128.7, 129.2, 132.3, 133.5, 136.8, 140.4, 208.0; IR (KBr): 3029 w, 2923 w, 1696 s, 1491 m, 1432 w, 1256 m, 791 m, 759 m, 739 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>NaO 347.1402; Found 347.1412.



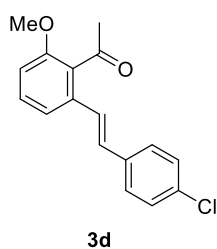
#### Alkenylation Product 3b.

Purification by GPC afforded 103 mg (73% yield) of alkenylation product **3b** as a white solid: Mp 112-114 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.7, 55.3, 55.7, 109.3, 114.1, 117.8, 122.5, 128.0, 129.7, 130.0, 130.4, 131.4, 135.4, 156.1, 160.0, 205.7; IR (KBr): 2967 m, 2937 m, 2840 w, 1683 s, 1603 m, 1566 m, 1508 s, 1470 m, 1437 m, 1355 w, 1254 s, 1173 s, 1077 m, 1024 m, 964 m, 823 m, 785 m, 741 m, 596 w, 526 w, 353 s cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub> 305.1154; Found 305.1165.



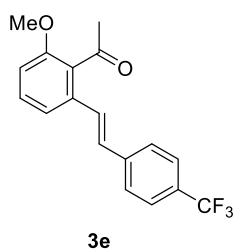
#### Alkenylation Product 3c.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 96.3 mg (72% yield) of alkenylation product **3c** as a white solid. The analytical data for **3c** are in good agreement with those reported in literature.<sup>441</sup>



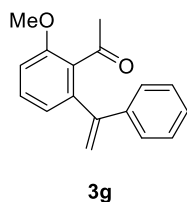
#### Alkenylation Product 3d.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 107 mg (74% yield) of alkenylation product **3d** as a white solid: Mp 126-127 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.53 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.85 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.7, 55.7, 109.9, 118.0, 125.4, 127.9, 128.8, 130.2, 130.4, 130.6, 133.5, 134.8, 135.4, 156.3, 205.3; IR (KBr): 3020 m, 2974 m, 2944 m, 2843 m, 1691 s, 1574 s, 1490 m, 1469 s, 1440 m, 1404 m, 1353 w, 1272 s, 1073 s, 1009 m, 948 m, 865 w, 816 s, 786 w, 742 m, 589 w, 514 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClNaO<sub>2</sub> 309.0658; Found 309.0669.



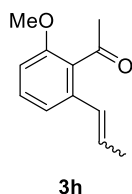
#### Alkenylation Product 3e.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 120 mg (75% yield) of alkenylation product **3e** as a white solid: Mp 156-157 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.55 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.89 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.7, 55.7, 110.3, 118.2, 124.1 (q, *J* = 271.8 Hz), 125.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 126.8, 127.5, 129.5 (q, *J* = 31.9 Hz), 130.2, 130.3, 130.8, 134.6, 140.4, 156.4, 205.2; IR (KBr): 3019 w, 2945 w, 2847 w, 1696 s, 1612 s, 1577 m, 1470 s, 1321 s, 1268 s, 1164 s, 1122 s, 1065 s, 1011 m, 952 m, 921 w, 872 m, 825 m, 788 m, 744 m, 609 w, 586 w, 529 w, 513 w, 351 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub> 343.0922; Found 343.0939.



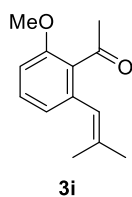
#### Alkenylation Product 3g.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 65.8 mg (52% yield) of alkenylation product **3g** as a yellow oil. The analytical data for **3g** are in good agreement with those reported in literature.<sup>441</sup>



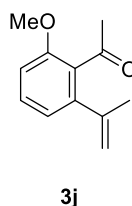
#### Alkenylation Product 3h.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1) afforded 74.9 mg (79% yield, *E/Z* = 90:10) of alkenylation product **3h** as a yellow oil. The analytical data for **3h** are in good agreement with those reported in literature.<sup>441</sup>



#### Alkenylation Product 3i.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1) afforded 76.5 mg (74% yield) of alkenylation product **3i** as a yellow oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.72 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.4, 26.1, 32.1, 55.6, 108.7, 121.8, 122.3, 129.3, 131.1, 136.2, 137.6, 155.5, 205.4; IR (neat): 2970 w, 2938 w, 2839 w, 1703 s, 1594 m, 1572 s, 1468 s, 1435 m, 1349 m, 1267 s, 1243 m, 1088 m, 1051 m, 794 m, 771 m, 746 m 478 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub> 227.1048; Found 227.1050.

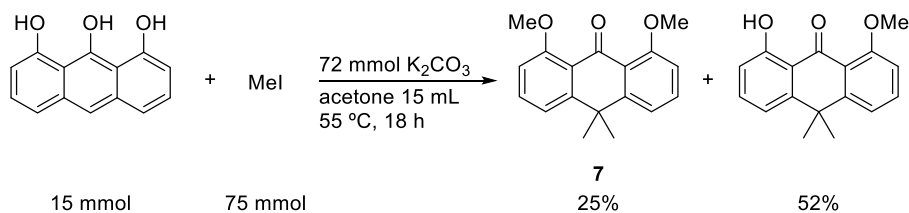


#### Alkenylation Product 3j.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 76.1 mg (80% yield) of alkenylation product **3j** as a yellow oil. The analytical data for **3j** are in good agreement with those reported in literature.<sup>441</sup>

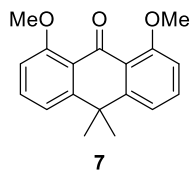
### Preparation of Anthrone Derivative 7

The methylation was performed using a procedure similar to the one for the dimethylation of anthracene-1,8,9-triol reported by Palmer and coworkers.<sup>107</sup>



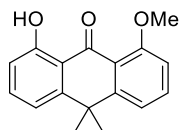
An oven-dried 100 mL two-necked flask equipped with a reflux condenser was charged with 3.4 g of anthracene-1,8,9-triol (15 mmol), 10.0 g of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72 mmol), 15 mL of acetone, and 10.6 g of MeI (75 mmol). This mixture was warmed to 55 °C and stirred for 18 h. After the reaction, acetone and MeI were removed in vacuo, and an aqueous solution of 2 M NaOH was introduced to the mixture, which was then extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Combined organic portions were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column

chromatography (hexane:AcOEt = 5:1 to 1:2) afforded 1.05 g (25% yield) of anthrone derivative **7** and 2.09 g (52% yield) of the trimethylation product.



#### Anthrone Derivative **7**.

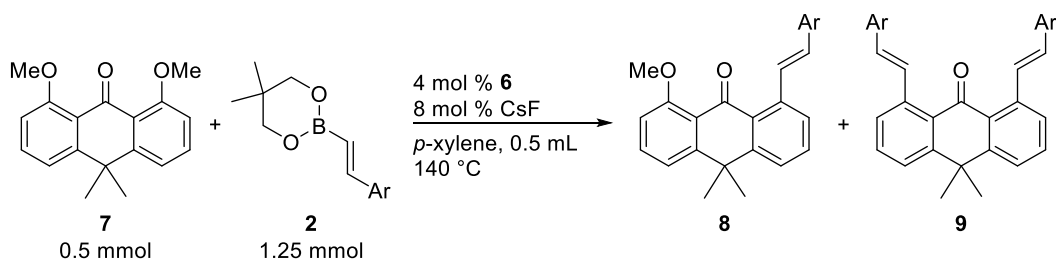
White solid; Mp 162-163 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.65 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.0, 39.0, 56.0, 109.9, 115.8, 124.3, 132.4, 150.8, 158.4, 185.9; IR (KBr): 3097 w, 2998 m, 2970 m, 2935 w, 2836 w, 1684 s, 1589 s, 1469 s, 1275 s, 1242 s, 1056 s, 1047 s, 776 m, 759 m, 733 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub> 305.1154; Found 305.1144.



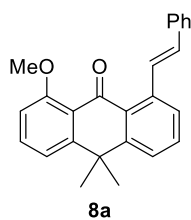
#### **1-Hydroxy-8-methoxy-10,10-dimethylantracen-9(10H)-one**

Yellow solid; Mp 116-117 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.68 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 13.57 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 33.8, 38.6, 56.2, 109.7, 115.1, 115.7, 116.1, 118.6, 118.7, 134.8, 135.2, 150.6, 153.8, 161.1, 162.8, 189.3; IR (KBr): 3444 w, 3067 w, 2979 m, 2839 m, 1635 s, 1473 s, 1273 s, 1250 s, 1050 s, 783 s, 761 s, 700 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>3</sub> 291.0997; Found 291.1021.

#### General Procedure for Monoalkenylation of Anthrone Derivative **7**

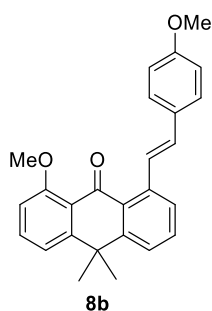


In a glove box, anthrone derivative **7** (0.5 mmol), alkenylboronate **2a,b,e** (1.25 mmol), complex **6** (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), and 0.5 mL of *p*-xylene were placed in an oven-dried 20 mL Schlenk flask containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 140 °C. After the reaction, the volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining alkenylboronate. Further purification of the product was performed by silica gel column chromatography.



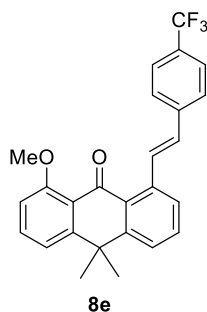
#### Alkenylation Product 8a.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 121 mg (68% yield) of alkenylation product **8a** as a white solid: Mp 193-195 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.69 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 6.92 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.46 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.4, 39.1, 56.2, 110.0, 116.3, 123.5, 123.7, 125.5, 127.0, 127.5, 128.5, 128.7, 130.8, 131.2, 132.7, 132.9, 137.7, 138.1, 149.3, 151.4, 158.8, 187.6; IR (KBr): 3073 w, 3016 w, 2962 w, 1650 s, 1596 m, 1428 m, 1269 s, 1054 s, 940 m, 782 m, 756 m, 696 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$  377.1518; Found 377.1523.



#### Alkenylation Product 8b.

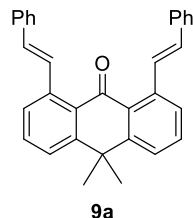
Silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 30:5:1) afforded 124 mg (65% yield) of alkenylation product **8b** as a white solid: Mp 141-143 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.69 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.91-6.94 (m, 3H), 7.02 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.64 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.4, 39.1, 55.3, 56.2, 110.0, 113.9, 116.3, 123.1, 123.9, 125.3, 126.4, 128.3, 130.5, 130.6, 131.2, 132.6, 132.8, 138.3, 149.3, 151.4, 158.8, 159.2, 187.8; IR (KBr): 3071 w, 2959 w, 2932 w, 2835 w, 1656 s, 1593 s, 1509 s, 1276 s, 1261 s, 1250 s, 1050 m, 1032 m, 939 w, 776 w, 695 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$  407.1623; Found 407.1624.



#### Alkenylation Product 8e.

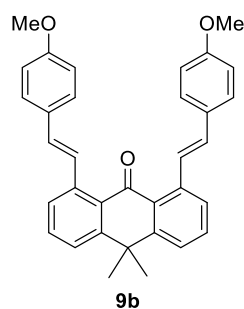
Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded 129 mg (61% yield) of alkenylation product **8e** as a white solid: Mp 164-165 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.70 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 6.94 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 4H), 7.69 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 8.13 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.5, 39.1, 56.2, 110.0, 116.5, 123.4, 124.2, 124.3 (q,  $J$  = 271.5 Hz), 125.4 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 125.8, 127.1, 129.0, 129.1 (q,  $J$  = 32.3 Hz), 131.4, 131.6, 132.8, 133.1, 137.6, 141.3, 149.5, 151.5, 159.0, 187.3; IR (KBr): 3068 w, 2993 w, 2965 w, 2836 w, 1661 s, 1594 s, 1473 s, 1327 s, 1271

s, 1164 s, 1109 s, 1067 s, 939 m, 828 m, 776 m, 697 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NaO}_2$  445.1391; Found 445.1390.



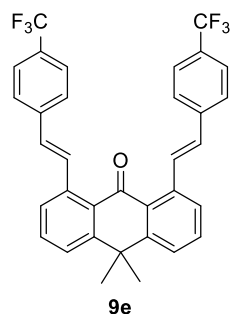
#### Alkenylation Product 9a.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 44.4 mg (21% yield) of alkenylation product **9a** as a white solid: Mp 189-190 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.70 (s, 6H), 7.05 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J$  = 7.1, 7.8 Hz, 4H), 7.48 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.54-7.60 (m, 6H), 7.65 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 8.06 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.3, 39.2, 123.6, 125.3, 126.8, 127.6, 128.3, 128.6, 130.6, 131.6, 132.6, 137.7, 137.9, 149.7, 190.7; IR (KBr): 3063 w, 2972 w, 1655 s, 1582 m, 1463 m, 1298 s, 957 m, 748 m, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{NaO}$  449.1881; Found 449.1889.



#### Alkenylation Product 9b.

Silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 30:5:1) afforded 53.8 mg (22% yield) of alkenylation product **9b** as a yellow solid: Mp 208-210 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.72 (s, 6H), 3.86 (s, 6H), 6.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 4H), 7.02 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 7.46-7.56 (m, 8H), 7.65 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.3, 39.2, 55.3, 114.1, 123.1, 125.1, 126.1, 128.1, 130.4, 130.6, 131.4, 132.7, 138.1, 149.6, 159.3, 191.1; IR (KBr) 3058 w, 3007 w, 2956 w, 2836 w, 1656 s, 1605 m, 1576 m, 1510 s, 1245 s, 1175 s, 1029 s, 957 m, 829 m, 702 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$  509.2093; Found 509.2088.



#### Alkenylation Product 9e.

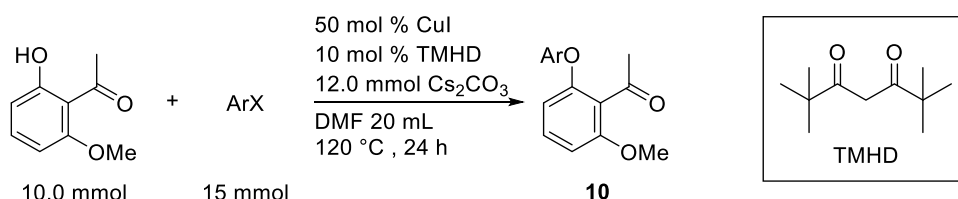
Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded 30.6 mg (11% yield) of alkenylation product **9e** as a white solid: Mp 205-206 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.75 (s, 6H), 7.00 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 7.54-7.66 (m, 14H), 8.12 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.6, 39.3, 124.2 (q,  $J$  = 275.9 Hz), 124.6, 125.6 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 125.9, 126.8, 129.2, 129.4 (q,  $J$  = 31.9 Hz), 131.5, 132.0, 132.2, 137.8, 141.2, 150.0, 190.1; IR (KBr): 3067 w, 2966 w, 2926 w, 1651 m, 1613 w, 1583 w, 1472 w, 1412 w, 1330 s, 1158 s, 1128 s, 1110 s, 1069 s, 1016 w, 958 w, 947 w, 832 m, 666 w, 594 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for

C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>NaO 585.1629; Found 585.1626.

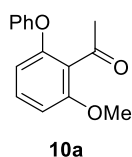
## Preparation of Acetophenone Derivatives Possessing Two Different Oxygen Functional Groups

### General Procedure for Preparation of Acetophenone Derivatives 10a-d

The arylation was performed using a procedure similar to the one for the arylation of phenol derivatives reported by Song and coworkers.<sup>108</sup>



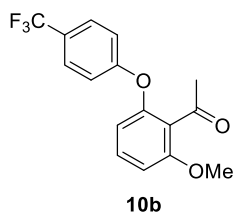
An oven-dried 50 mL two-necked flask equipped with a reflux condenser was charged with 1.66 g of 2'-hydroxy-6'-methoxyacetophenone (10.0 mmol), 0.95 g of CuI (5.0 mmol) and 3.9 g of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 mmol). To this flask, aryl halide (ArX: X = Br, I) (15 mmol), 0.2 mL of 2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione (1 mmol) and 20 mL of DMF were added, and then the resulting mixture was warmed to 120 °C. After stirring for 24 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with Et<sub>2</sub>O. Then the solution was filtered, and the filtrate was washed with aqueous solution of 2 M HCl, 2 M NaOH, H<sub>2</sub>O, and brine. The resulting solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude material was purified by silica gel column chromatography.



#### Acetophenone Derivative 10a.

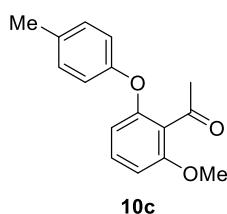
The general procedure (iodobenzene was used as ArX) was followed except that the reaction was conducted in 40 mmol scale (based on the amount of the phenol derivative). Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded 6.91 g (71% yield) of arylation product **10a** as a white solid: Mp 55-58 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.51 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.3, 55.9, 106.0, 111.0, 118.9, 118.9, 123.6, 129.7, 130.6, 154.2, 156.7, 157.1, 201.5; IR (KBr) 3064 w, 3009 w, 2942 w, 2840 w, 1707 s, 1601 s, 1582 s, 1242 s, 1210 s, 1085 s, 768 m, 753 m, 736 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub> 265.0841; Found 265.0848.





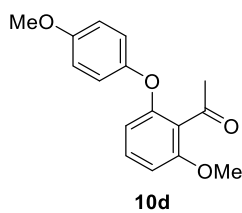
#### Acetophenone Derivative 10b.

4-Bromobenzotrifluoride was used as ArX. Silica gel column chromatography hexane:AcOEt = 15:1) afforded 2.67g (86% yield) of arylation product **10b** as a white solid: Mp 52-53 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.48 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.57 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.2, 55.9, 107.2, 112.3, 117.8, 124.1 (q,  $J$  = 271.5 Hz), 124.3, 125.1 (q,  $J$  = 32.9 Hz), 127.1 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 131.0, 152.4, 157.3, 160.1, 200.8; IR (KBr): 2945 w, 2843 w, 1707 s, 1603 s, 1583 s, 1468 s, 1326 s, 1244 s, 1065 s, 841 m, 736 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$  311.0895; Found 311.0903.



#### Acetophenone Derivative 10c.

*p*-Bromotoluene was used as ArX. Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 1.89 g (74 % yield) of arylation product **10c** as a yellow oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.32 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.44 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 8.4, 2H), 7.20 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 32.2, 55.8, 105.6, 110.4, 119.0, 123.0, 130.1, 130.5, 133.2, 154.2, 154.7, 157.0, 201.5; IR (neat): 3031 w, 3000 w, 2941 w, 2839 w, 1706 s, 1600 s, 1241 s, 1210 s, 1084 s, 783 m, 733 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$  279.0997; Found 279.1006.

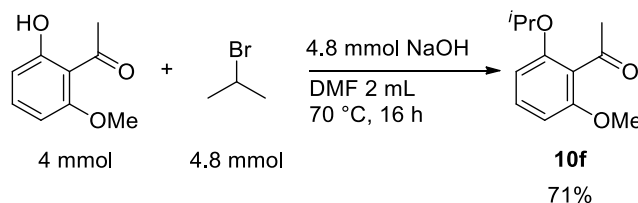


#### Acetophenone Derivative 10d.

*p*-Bromoanisole was used as ArX. Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded 1.45 g (53% yield) of arylation product **10d** as a yellow oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.53(s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 6.97 (d,  $J$  = 8.8, 2H), 7.18 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.4, 55.6, 55.9, 105.3, 109.7, 114.8, 120.8, 122.5, 130.5, 149.7, 155.5, 156.1, 157.0, 201.8; IR (neat): 3007 w, 2947 w, 2838 w, 1707 s, 1505 s, 1465 s, 1236 s, 1207 s, 1086 s, 969 w, 783 m, 732 m,  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$  295.0946; Found 295.0948.

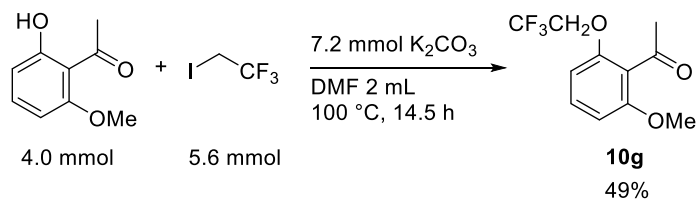
### Preparation of Acetophenone Derivative 10f

The alkylation was performed using a procedure similar to the one for the synthesis of isopropoxybenzene reported by Storey and coworkers.<sup>109</sup>



An oven-dried 50 mL two-necked flask equipped with a reflux condenser was charged with 0.67 g of 2'-hydroxy-6'-methoxyacetophenone (4 mmol), 0.20 g of NaOH (4.8 mmol), 0.60 g of 2-bromopropane (75 mmol) and 2 mL of DMF. This solution was warmed to 70 °C and stirred for 16 h. After the reaction, the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O three times. Combined organic portions were washed with H<sub>2</sub>O and brine, quickly dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded acetophenone derivative **10f** in 0.593 g (71% yield) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.54 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.0, 32.3, 55.8, 70.9, 103.6, 106.3, 121.9, 130.3, 155.2, 156.7, 203.0; IR (neat): 2978 m, 2935 m, 2840 w, 1708 s, 1594 s, 1469 s, 1438 s, 1349 s, 1286 s, 1252 s, 1102 s, 980 w, 781 m, 733 m, 595 w cm<sup>-1</sup>; Anal. calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: C, 69.21; H, 7.74. Found: C, 69.08; H, 7.73

### Preparation of Acetophenone Derivative 10g

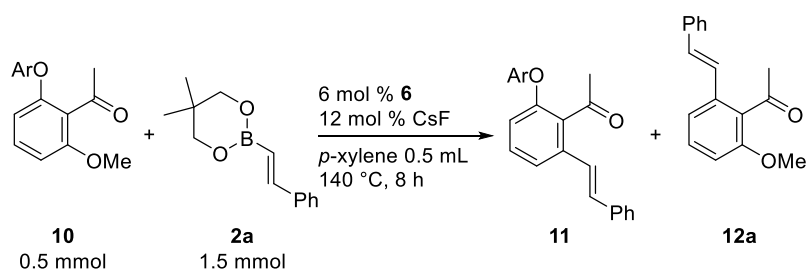


An oven-dried 50 mL two-necked flask equipped with a reflux condenser was charged with 0.671 g of 2'-hydroxy-6'-methoxyacetophenone (4 mmol), 663 mg of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.2 mmol), 1.01 g of 2,2,2-trifluoro-1-iodoethane (5.6 mmol), and 2 mL of DMF. This solution was warmed to 100 °C and stirred for 14.5 h. After the reaction, the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O three times. Combined organic portions were washed with H<sub>2</sub>O and brine, quickly dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded acetophenone derivative **10g** in 489 mg (49% yield) as a white solid: Mp 53-55 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.49 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.36 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 31.6, 55.5, 66.0 (q,

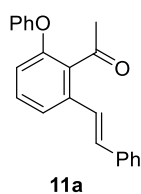


crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) afforded acetophenone derivative **10h** in 522 mg (50% yield) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.05 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.35 (q,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.51 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.6, 32.0, 64.3, 66.7 (q,  $J$  = 35.9 Hz), 105.5, 106.8, 122.1, 123.1 (q,  $J$  = 278.1 Hz), 130.7, 154.2, 156.3, 201.5; IR (neat): 2985 w, 1709 s, 1599 s, 1465 s, 1353 m, 1275 s, 1245 s, 1167 s, 1126 s, 1056 m, 972 m, 854 w, 780 m, 731 m, 593 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{KO}_3$  301.0454; Found 301.0454.

### General Procedure for Chemoselective C–O Alkenylation of Acetophenone Derivatives **10a-d**

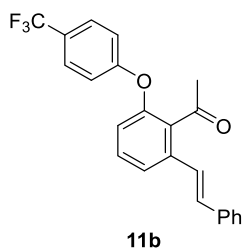


In a glove box, acetophenone derivative **10** (0.5 mmol), alkenylboronate **2a** (1.5 mmol), complex **6** (0.03 mmol), CsF (0.06 mmol), and 0.5 mL of  $p$ -xylene were placed in an oven-dried 20 mL Schlenk flask containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 140 °C for 8 h. The progress of the reaction was monitored by  $^1\text{H}$  NMR analysis. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining alkenylboronate. Further purification of the major product was performed by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1), GPC and recrystallization from hexane.



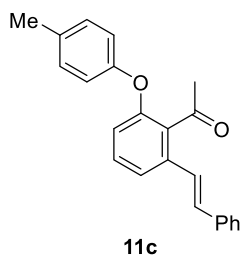
#### Alkenylation Product **11a**.

White solid; Mp 86–88 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.58 (s, 3H), 6.79 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.10–7.15 (m, 3H), 7.30 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.32–7.38 (m, 4H), 7.45 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.7, 111.7, 118.9, 120.8, 123.8, 124.6, 126.8, 128.1, 128.7, 129.9, 130.3, 132.2, 132.8, 136.1, 136.8, 153.9, 156.6, 204.2; IR (KBr): 3059 w, 3036 w, 1698 s, 1490 s, 1458 m, 1237 s, 960 m, 753 m, 740 m, 692 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$  337.1205; Found 337.1198.



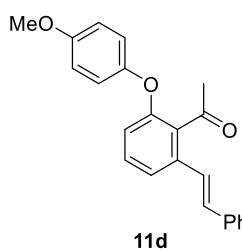
#### Alkenylation Product 11b.

White solid; Mp 103-104 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.55 (s, 3H), 6.87 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.29 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.49 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.7, 117.9, 118.5, 122.1, 124.0 (q,  $J$  = 271.5 Hz), 124.2, 125.5 (q,  $J$  = 32.9 Hz), 126.9, 127.3 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 128.3, 128.7, 130.5, 132.8, 133.6, 136.5, 136.6, 152.2, 159.8, 203.7; IR (KBr): 3071 w, 3036 w, 2922 w, 1696 s, 1564 s, 1511 s, 1458 s, 1323 s, 1237 s, 1163 s, 1120 s, 1063 s, 959 s, 862 s, 789 m, 689  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NaO}_2$  405.1078; Found 405.1086.



#### Alkenylation Product 11c.

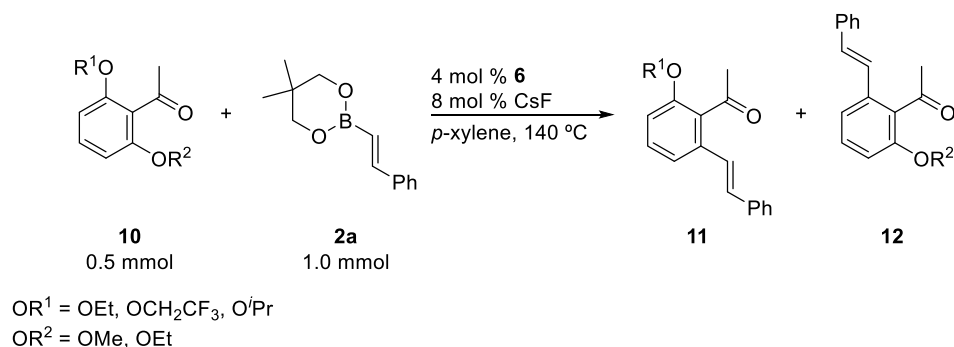
White solid; Mp 87-88 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.34 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.75 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7, 32.7, 116.7, 119.0, 120.4, 124.7, 126.8, 128.1, 128.7, 130.2, 130.4, 132.1, 132.4, 133.5, 136.0, 136.8, 154.1, 154.5, 204.4; IR (KBr): 3040 w, 2921 w, 1693 s, 1505 s, 1239 s, 1204 m, 959 m, 789 m, 753 m, 733  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$  351.1361; Found 351.1371.



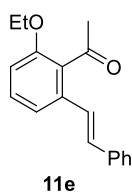
#### Alkenylation Product 11d.

White solid; Mp 85-87 °C ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.69 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 7.4, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.7, 55.6, 114.9, 115.8, 120.0, 120.7, 124.7, 126.8, 128.1, 128.7, 130.1, 132.0, 132.1, 135.9, 136.8, 149.6, 155.2, 156.2, 204.5; IR (KBr) 3013 w, 2963 w, 2840 w, 1702 s, 1566 m, 1507 s, 1452 m, 1351 m, 1235 s, 1099 m, 1029 m, 961 m, 841 m, 786 m, 738 m, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$  367.1310; Found 367.1315.

## General Procedure for Chemoselective C–O Alkenylation of Acetophenone Derivatives 10e-h

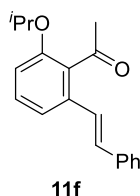


In a glove box, acetophenone derivative **10** (0.5 mmol), alkenylboronate **2a** (1.0 mmol), complex **6** (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), and 0.5 mL of *p*-xylene were placed in an oven dried 20 mL Schlenk flask containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 140 °C. After the reaction, the volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining styrylboronate. Further purification of the products were performed by silica gel column chromatography, followed by gel permeation chromatography (GPC), if necessary.



### Alkenylation Product 11e.

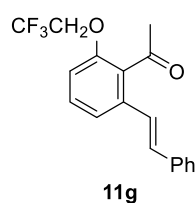
Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1) afforded 66.1 mg (50% yield) of alkenylation product **11e** as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.40 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.07 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.81 (dd,  $J = 6.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.24–7.31 (m, 3H), 7.34 (t,  $J = 7.6$ , 2H), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.6, 32.6, 64.0, 110.6, 117.8, 124.9, 126.7, 127.9, 128.6, 130.0, 130.8, 131.6, 135.1, 136.9, 155.6, 205.4; IR (neat): 3025 w, 2980 w, 2932 w, 1697 s, 1570 s, 1238 m, 963 m, 786 m, 736  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$  289. 1205; Found 289.1194.



### Alkenylation Product 11f.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 112 mg (80% yield) of alkenylation product **11f** as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (d,  $J = 6.0$ , 6H), 2.53 (s, 3H), 4.57 (sept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 6.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 7.23–7.28 (m, 3H), 7.33 (dd,  $J = 8.0, 7.2$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.9, 32.6, 70.6, 112.0, 117.6, 124.9, 126.7, 127.8, 128.5, 129.9, 131.5, 131.7, 135.3, 136.9, 154.5, 205.5; IR (neat): 3059 m, 2977 s, 2931 m, 1699 s, 1569 s, 1463 s, 1384 m, 1250 s, 965 m,

787 m, 739 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$  303.1361; Found 303.1353.

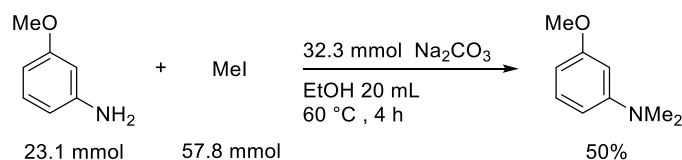


#### Alkenylation Product **11g**.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1) followed by GPC afforded 97.0 mg (61%) of alkenylation product **11g** as a white solid: Mp 107-107 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.55 (s, 3H), 4.39 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.41 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.6, 66.2 (q,  $J$  = 36.2 Hz), 110.9, 120.1, 123.1 (q,  $J$  = 278.1 Hz), 124.3, 126.9, 128.3, 128.7, 130.2, 131.3, 132.6, 136.1, 136.7, 153.7, 204.2; IR (KBr): 3080 w, 3040 w, 3023w, 2956 w, 1672 s, 1576 s, 1460 s, 1274 s, 1243 s, 1162 s, 1150 s, 1100 s, 982 s, 957 s, 857 m, 782 s, 733 s, 689 s, 608 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NaO}_2$  343.0922; Found 343.0929.

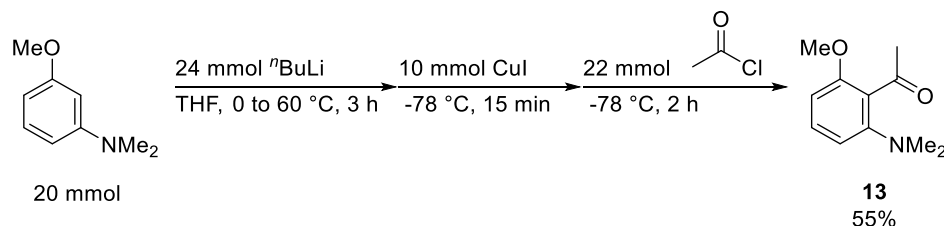
### Preparation of Acetophenone Derivative Possesing Methoxy and *N,N*-Dimethylamino Groups

#### Preparation of 3-Methoxy-*N,N*-dimethylaniline



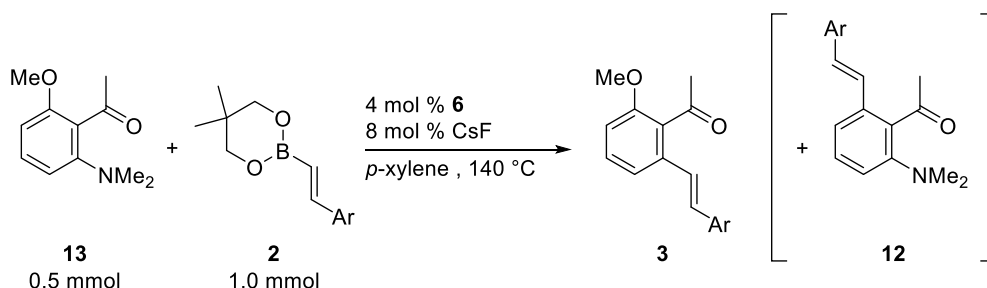
An oven dried 50 mL two-necked flask equipped with reflux condenser was charged with 2.85 g of *m*-anisidine (23.1 mmol), 3.34 g of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (31.5 mmol), 8.15 g of MeI (5.6 mmol), and 20 mL of EtOH. This solution was warmed to 60 °C and stirred for 4 h. After this period, the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  three times. Combined organic portions were washed with aqueous solution of 2 M NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, quickly dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded the dimethylation product in 1.74 g (50% yield). The analytical data for this compound are in good agreement with those reported in literature.<sup>110</sup>

### Procedure for Preparation of Acetophenone Derivative **13**



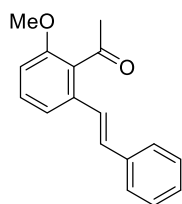
To a stirring solution of 3.0 g of 3-methoxy-*N,N*-dimethylaniline (20 mmol) in THF at 0 °C was added 15 mL of *n*-BuLi in hexane (1.63 M, 24.5 mmol) dropwise and the mixture was gradually warmed to 60 °C. After stirred for 3 h, the resulting mixture was cooled to -78 °C. To a suspension of 1.9 g of CuI (10 mmol) in 15 mL of THF was added the lithiation solution above at -78 °C by Schlenk technique, and stirred for 15 min. Then, 1.5 mL of acetylchloride (22 mmol) was introduced dropwise to the mixture and stirred for 2 h. After this period, water was added to the mixture and neutralized with aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl, which was then extracted with Et<sub>2</sub>O three times, and combined organic portions were washed with H<sub>2</sub>O and brine, quickly dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded acylation product **13** in 2.10 g (55% yield). The analytical data for **13** are in good agreement with those reported in literature.<sup>111</sup>

### General Procedure for Selective C–N Alkenylation of Acetophenone Derivative **13**



In a glove box, acetophenone derivative **13** (0.5 mmol), alkenylboronate **2** (1.0 mmol), complex **6** (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), and 0.5 mL of *p*-xylene were placed in an oven dried 20 mL Schlenk flask containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 140 °C. After the reaction, the volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining alkenylboronate. Further purification of the products were performed by silica gel column chromatography.

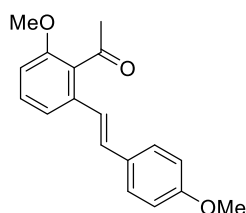




**3a**

#### Alkenylation Product 3a.

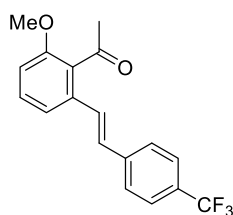
Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 113 mg (90% yield) of alkenylation product **3a** as a white solid. The analytical data for **3a** are in good agreement with those reported in literature.<sup>44l</sup>



**3b**

#### Alkenylation Product 3b.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) and GPC afforded 103 mg (72% yield) of alkenylation product **3b**. The analytical data for **3b** are in good agreement with those shown above.

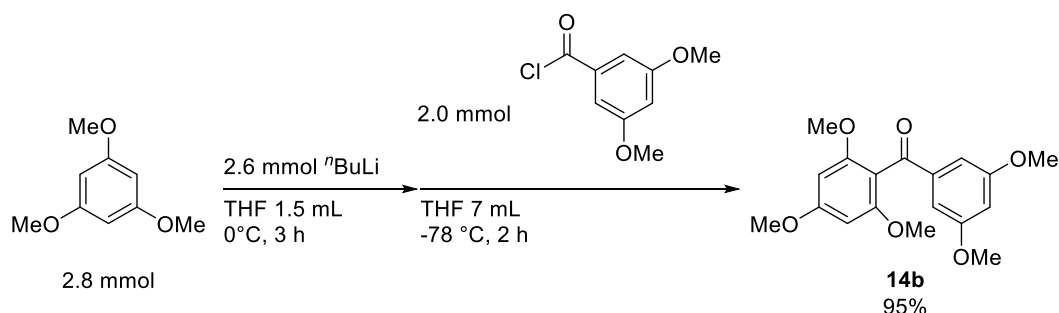


**3e**

#### Alkenylation Product 3e.

Silica gel column chromatography (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1 to 0:1) afforded 104 mg (75% yield) of alkenylation product **3e**. The analytical data for **3e** are in good agreement with those shown above.

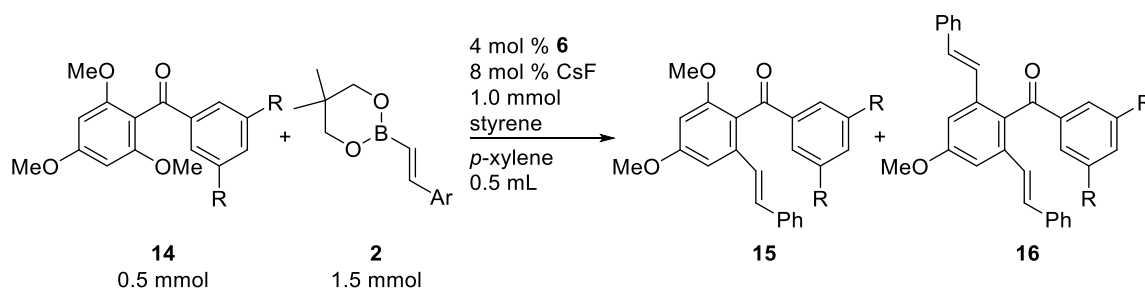
#### Preparation of 2, 4, 6, 3', 5'-Tetramethoxybenzophenone 14b



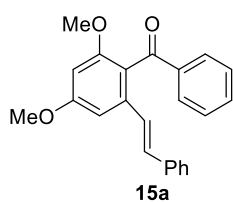
To a stirring solution of 471 mg of trimethoxybenzene (2.8 mmol) in 1.5 mL of THF at 0 °C was added 1.8 mL of *n*-BuLi in hexane (1.45 M, 2.6 mmol) dropwise. After stirred for 3 h, the resulting mixture was cooled to -78 °C. To a solution of 0.40 g of 3',5'-dimethoxybenzoylchloride (2.0 mmol) in 1.5 mL of THF was added the lithiation solution above at -78°C by Schlenk technique and stirred for 2 h. After this period, aqueous solution of 2 M HCl was introduced to the mixture and white precipitate was generated. Solution was then extracted with Et<sub>2</sub>O and three times, and combined organic portions were washed with H<sub>2</sub>O and brine, quickly dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The white precipitate

above was resolved and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and quickly dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Each organic portion were combined, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1 to 2:1) afforded acylation product **14b** in 95% yield (626 mg) as a white solid: Mp 133-134 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 6.64 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.4, 55.4, 55.7, 90.5, 105.3, 107.1, 110.7, 140.1, 158.5, 160.6, 162.3, 194.7; IR (KBr): 3009 w, 2965 w, 2941 w, 2841 w, 1664 m, 1607 s, 1591 s, 1460 m, 1425 m, 1357 m, 1301 m, 1227 m, 1207 s, 1158 s, 1128 s, 990 m, 816 m, 475 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>6</sub> 355.1158; Found 355.1159.

### General Procedure for Monoalkenylation of Benzophenone Derivative **14**



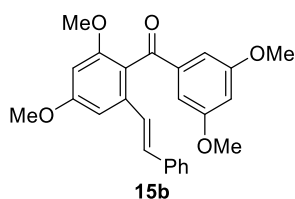
In a glove box, benzophenone derivative **14** (0.5 mmol), alkenylboronate **2** (1.5 mmol), complex **6** (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), styrene (1.0 mmol) and 0.5 mL of *p*-xylene were placed in an oven dried 20 mL Schlenk flask containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 130-140 °C for 4-5 h. After the reaction, the volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining alkenylboronate. Further purification of the product was performed by silica gel column chromatography.



#### Alkenylation Product **15a**.

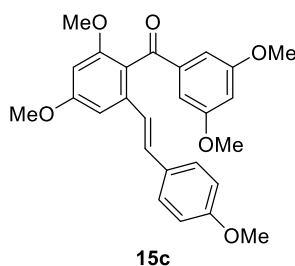
The reaction performed at 140 °C for 5 h. Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) afforded 104 mg (60% yield) of alkenylation product **15a** as a white solid: Mp 129-130 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.18-7.32(m, 5H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.5, 55.7, 98.0, 101.3, 121.6, 125.2, 126.7, 127.9, 128.4, 128.5, 129.4, 131.4, 133.2, 136.7, 137.4, 138.3, 158.4, 161.3, 197.4; IR (KBr): 3019 w, 2363 w, 1659 s,

1596 s, 1577 s, 1448 m, 1416 w, 1350 w, 1277 m, 1253 m, 1204 m, 1162 s, 1135 m, 1077 m, 957 m, 921 w, 826 m, 722 m, 690 m, 599 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub> 367.1310; Found 367.1301.



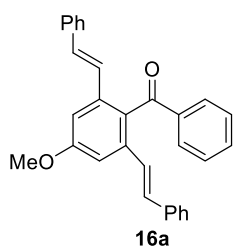
#### Alkenylation Product 15b.

The reaction performed at 140 °C for 5 h. Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) afforded 116 mg (57% yield) of alkenylation product **15b** as a white solid: Mp 163-164 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.91, (s, 3H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 6.99-7.06 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.5, 55.5, 55.8, 98.0, 101.2, 105.6, 107.3, 121.5, 125.1, 126.7, 127.9, 128.5, 131.4, 136.7, 137.3, 140.3, 158.3, 160.7, 161.3, 197.2; IR (KBr): 3101 w, 3003 w, 2940 w, 2838 w, 1666 s, 1596 s, 1570 s, 1452 s, 1427 s, 1355 s, 1319 s, 1299 s, 1230 m, 1206 s, 1157 s, 1081 s, 1067 s, 989 s, 973 m, 959 m, 849 m, 813 m, 742 m, 694 m, 634 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub> 405.1702; Found 405.1699.



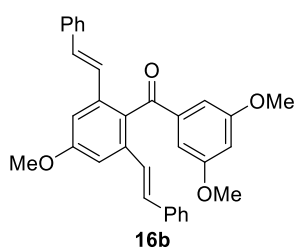
#### Alkenylation Product 15c.

The general procedure was followed except that 0.6 mL of styrene was used. The reaction performed at 130 °C for 4 h. Silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 30:5:1) afforded 147 mg (68% yield) of alkenylation product **15c** as a white solid. The analytical data for **15c** are in good agreement with those reported in literature.<sup>52a</sup>



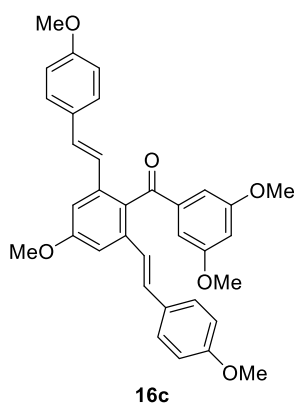
#### Alkenylation Product 16a.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) afforded 47.2 mg (22% yield) of alkenylation product **16a** as a white solid: Mp 155-157 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.97 (s, 3H), 6.88 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 7.21-7.27 (m, 12H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.5, 109.9, 125.5, 126.7, 127.9, 128.5, 128.8, 129.8, 131.2, 131.5, 133.7, 136.7, 137.1, 138.3, 160.1, 199.7; IR (KBr): 3035 w, 3002 w, 2984 w, 2924 w, 2835 w, 1666 s, 1590 s, 1495 m, 1447 m, 1311 s, 1274 s, 1161 s, 1130 m, 1049 m, 955 s, 923 s, 737 m, 714 m, 691 m, 602 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>2</sub> 439.1674; Found 439.1678.



#### Alkenylation Product 16b.

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) afforded 41.2 mg (17% yield) of alkenylation product **16b** as a white solid: Mp 156-158 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.77 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 6.62 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 16.0 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.25-7.31 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.5, 55.6, 106.0, 107.6, 109.9, 125.4, 126.7, 127.9, 128.5, 131.2, 131.5, 136.8, 137.0, 140.3, 160.1, 160.9, 199.5; IR (KBr): 3026 w, 2963 w, 2936 w, 2836 w, 1663 m, 1588 s, 1456 m, 1318 s, 1201 m, 1157 s, 1064 m, 966 m, 737 w, 693 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>4</sub> 499.1885; Found 499.1889.

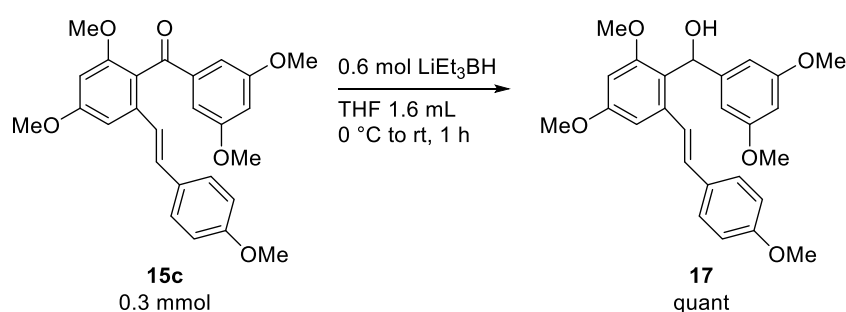


#### Alkenylation Product 16c.

The general procedure was followed except that 0.6 mL of styrene was used. The reaction performed at 130 °C for 4 h. Silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 30:5:1) afforded 30.0 mg (11% yield) of alkenylation product **16c** as a white solid: Mp 167-168 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.77 (s, 6H), 3.79 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 6.62 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 6.94-6.98 (m, 4H), 7.14 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.3, 55.5, 55.6, 106.0, 107.6, 109.3,

114.0, 123.3, 128.0, 129.7, 130.8, 130.9, 137.3, 140.3, 159.5, 160.0, 160.9, 199.7; IR (KBr): 3004 m, 2935 m, 2836 m, 1660 s, 1590 s, 1511 s, 1458 m, 1425 m, 1354 s, 1307 s, 1247 s, 1205 s, 1177 s, 1156 s, 1062 m, 1032 m, 968 m, 843 m, 764 w, 602 w, 531 w, 520 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{NaO}_6$  559.2097; Found 559.2078.

### Reduction of Alkenylated Benzophenone Derivative **15c**



An oven dried 10 mL Schlenk flask, containing 130 mg of alkenylated benzophenone derivative **15c** in 1 mL of THF, was cooled at 0 °C. To this solution, 0.6 mL of THF solution of 1 M  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  (0.6 mmol) was added dropwise, and the mixture was gradually warmed to room temperature. After stirring for 1 h (progress of the reaction was monitored by TLC analysis), water was introduced to the mixture at 0 °C and neutralized with aqueous solution of 1 M HCl. The resulting mixture was then extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic portions were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. Further purification of the product by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 2:1) afforded desired reduction product **20** was isolated quantitatively (99.8%, 128 mg). The analytical data for **17** are consistent with those reported in literature.<sup>52a</sup>

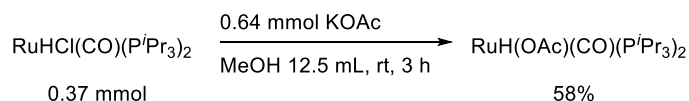
## For § 2

### Solvent and Materials

Unless otherwise noted, all reactions were carried out under nitrogen and all commercial reagents were used without further purification.  $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2$ ,<sup>112</sup>  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2$ ,<sup>113</sup>  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**),<sup>85a</sup> aromatic ketone **23a**<sup>114</sup> was prepared by according to the literature procedure. Anhydrous toluene and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were purchased from Kanto Chemical Co. Inc and passed through solvent purification columns (Glass Counter Solvent purification system). 98%  $\text{HCO}_2\text{H}$  and  $\text{AgNO}_3$  were purchased from Kanto Chemical Co. Inc and used as received. Anhydrous MeOH, MeCN, and benzoyl chloride were purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd. and used as received. Styrene and 4-methoxy-4-methylpentan-2-one were dried from  $\text{CaH}_2$  and distilled under nitrogen.  $\text{CsF}$ ,  $i\text{PrOH}$ ,  $t\text{BuOH}$ , 2',4',6'-trimethoxybenzoic acid, and  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  were purchased from Nacalai Tesque, Inc and used as received. *Tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate was purchased from Sigma-Aldrich Co. LLC. and used as received. Arylboronates were prepared from arylboronic acids and 2,2-dimethyl-1,3-propanediol in  $\text{Et}_2\text{O}$ .

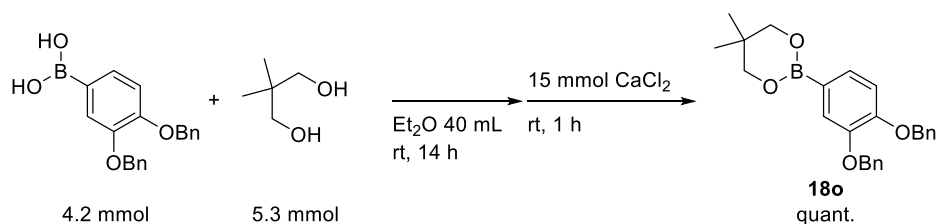
### Preparation of $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$

The synthesis of  $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  was performed using a similar procedure to the one reported by Werner and coworkers.<sup>85a</sup>



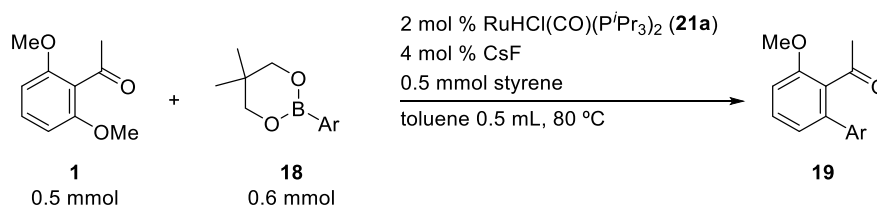
To a solution of 179 mg of  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (0.369 mmol) in 12.5 mL of MeOH was added 43.6 mg of KOAc (0.644 mmol). The mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solvent was evaporated in *vacuo*, the residue was extracted twice with 5 mL of benzene. The combined extracts were concentrated to ca. 0.25 mL in *vacuo*, and addition of MeOH gave a black precipitate. The precipitate was removed by filtration, and the filtrates were evaporated to dryness in *vacuo* to afford  $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (110 mg, 58%) as a cream powder. The analytical data for this complex are in good agreement with those reported in literature.<sup>85a</sup>

### Preparation of Arylboronate **18o**



A 200 mL round-bottom flask was charged with 1.4 g of arylboronic acid (4.2 mmol), 0.55 g of 2,2-dimethyl-1,3-propanediol (5.3 mmol) and 40 mL of Et<sub>2</sub>O. The mixture was stirred for 14 h at room temperature under air. After the reaction, 1.6 g of CaCl<sub>2</sub> (15 mmol) was introduced to the mixture, which was then stirred for 1 h, filtered through Celite, and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) afforded 1.7 g (quant.) of arylboronate **18o** as a white solid: Mp 113-115 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.01 (s, 6H), 3.74 (s, 4H), 5.17 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 7H), 7.43-7.45 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.9, 31.9, 70.8, 71.1, 72.2, 113.9, 119.7, 127.2, 127.4, 127.6, 127.7, 128.0, 128.35, 128.40, 137.3, 137.5, 148.4, 151.2 (The signal corresponding to the carbon atom adjacent to the boron atom was not observed probably due to the significant broadening caused by the coupling with the boron nuclei); IR (KBr): 3065 w, 3026 m, 2961 m, 2927 m, 1598 s, 1515 s, 1478 s, 1454 m, 1422 s, 1376 m, 1318 s, 1272 s, 1145 s, 1126 s, 1021 s, 910 m, 879 m, 852 m, 830 m, 812 m, 789 m, 739 s, 697 s, 681 s, 652 m, 563 w, 490 w, 480 w cm<sup>-1</sup>; Anal. calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BO<sub>4</sub>: C, 74.64; H, 6.77. Found: C, 74.67; H, 6.65.

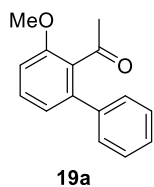
### General Procedures for Monoarylation of 2',6'-Dimethoxyacetophenone (**1**)



**General Procedure A:** In a glove box, 2',6'-dimethoxyacetophenone (**1**) (0.5 mmol), arylboronate **18** (0.6 mmol), RuHCl(CO)(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**21a**) (0.01 mmol), CsF (0.02 mmol), styrene (0.5 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 80 °C for 15 min. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification of the product was performed by silica gel column chromatography or gel permeation chromatography (GPC).

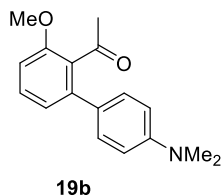
**General Procedure B:** In a glove box, 2',6'-dimethoxyacetophenone (**1**) (0.5 mmol), arylboronate **18** (0.6 mmol), RuHCl(CO)(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**21a**) (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), styrene (1.0 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 80 °C for 1 h. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification of the product was performed by silica gel column chromatography.

**General Procedure C:** In a glove box, 2',6'-dimethoxyacetophenone (**1**) (0.5 mmol), arylboronate **18** (0.6 mmol), RuHCl(CO)(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**21a**) (0.05 mmol), CsF (0.1 mmol), styrene (2.5 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 60 °C for 24 h. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification of the product was performed by silica gel column chromatography.



#### Arylation product 19a

Following the General Procedure A, 93.6 mg (83% yield) of arylation product **19a** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1). Mp 62-64 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.15 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.4, 55.8, 109.8, 122.2, 127.6, 128.4, 128.8, 129.8, 131.1, 139.7, 139.9, 155.4, 204.9; IR (KBr): 3086 w, 3059 w, 3008 m, 2970 m, 2940 m, 2836 m, 1695 s, 1591 s, 1570 s, 1495 m, 1462 s, 1427 s, 1350 m, 1302 s, 1279 s, 1252 s, 1240 s, 1173 m, 1121 s, 1034 m, 1016 s, 802 s, 762s, 706 s, 595 m, 536 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>2</sub> 249.08915; Found 249.08918.

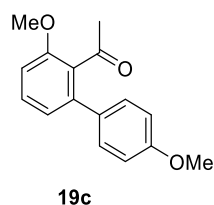


#### Arylation product 19b

Following the General Procedure A except that the reaction was conducted for 2 h, 99.6 mg (74% yield) of arylation product **19b** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) and GPC. Mp 102-104 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.14 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.3, 40.4, 55.8, 108.9, 112.3, 122.1, 127.5, 129.6, 129.7, 130.8, 140.1, 149.8, 155.4, 205.5; IR (KBr): 3087 m, 3001 m, 2965 m, 2935 m, 2805 m, 1698 s, 1610 s, 1572 s, 1523 s, 1462 s,

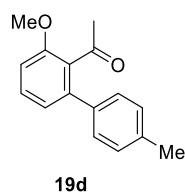


1354 s, 1250 s, 1195 m, 1170 m, 1120 s, 1030 s, 948 s, 822 s, 797 s, 751 s, 586 m, 544 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$  292.13135; Found 292.13138.



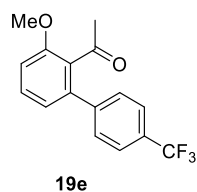
#### Arylation product 19c

Following the General Procedure A, 104 mg (81% yield) of arylation product **19c** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1). Mp 123-124 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.14 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90-6.96 (m, 4H), 7.27 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J$  = 8.0, 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.4, 55.2, 55.8, 109.4, 113.9, 122.2, 129.8, 130.0, 131.1, 132.0, 139.6, 155.4, 159.2, 205.2; IR (KBr): 3086 w, 3011 w, 2999 w, 2972 w, 2839, 2958 m, 1689 s, 1608 m, 1567 s, 1515 s, 1464 s, 1437 m, 1292 m, 1257 s, 1183 m, 1124 s, 1021 s, 835 s, 799 s, 752 m, 545  $\text{m cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$  279.09971; Found 279.09968.



#### Arylation product 19d

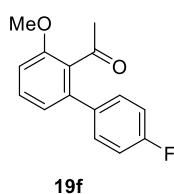
Following the General Procedure A, 95.7 mg (80% yield) of arylation product **19d** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.16 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.91 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J$  = 8.4, 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.1, 32.4, 55.8, 109.6, 122.2, 128.7, 129.1, 129.8, 131.1, 136.8, 137.4, 139.9, 155.4, 205.0; IR (NaCl): 3021 w, 2961 w, 2940 w, 2838 w, 1703 s, 1579 m, 1516 m, 1465 s, 1435 m, 1349 m, 1309 m, 1255 s, 1125 s, 1031 m, 1017 m, 823 m, 792 s, 747 m, 584  $\text{w cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  263.1048; Found 263.1043.



#### Arylation product 19e

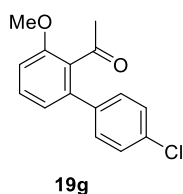
Following the General Procedure A except that the reaction was conducted for 1 h, 114 mg (80% yield) of arylation product **19e** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1). Mp 90-92 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.24 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.94 (dd,  $J$  = 6.8, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 7.45

(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.5, 55.8, 110.5, 122.1, 124.1 (q,  $J = 271.8$  Hz), 125.2 (q,  $J = 3.7$  Hz), 129.2, 129.6 (q,  $J = 32.2$  Hz), 130.1, 131.1, 138.5, 143.4, 155.8, 204.3; IR (KBr): 3092 w, 3014 w, 2977 w, 2946 w, 2846 w, 1697 s, 1617 m, 1569 m, 1468 m, 1437 m, 1326 s, 1255 s, 1166 s, 1121 s, 1069 s, 1013 s, 855 m, 797 s, 751 s, 612 w, 588 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NaO}_2$  317.0765; Found 317.0771.



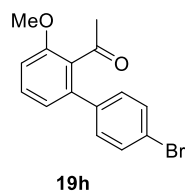
#### Arylation product 19f

Following the General Procedure A, 97.7 mg (80% yield) of arylation product **19f** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1). Mp 93-95 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.17 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.4, 55.7, 109.9, 115.3 (d,  $J = 21.4$  Hz), 122.1, 129.8, 130.5 (d,  $J = 8.2$  Hz), 131.1, 135.6 (d,  $J = 3.3$  Hz), 138.7, 155.5, 162.3 (d,  $J = 246.9$  Hz), 204.8; IR (KBr): 3095 w, 3020 w, 2971 w, 2941 w, 2843 w, 1696 s, 1598 s, 1575 s, 1511 s, 1465 s, 1438 s, 1353 m, 1306 s, 1254 s, 1159 s, 1124 s, 1026 s, 842 s, 671 s, 751 m, 593 m, 538 s  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FNaO}_2$  267.0797; Found 267.0789.



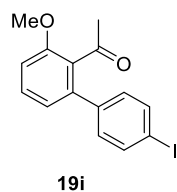
#### Arylation product 19g

Following the General Procedure A, 95.2 mg (73% yield) of arylation product **19g** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1). Mp 93-94 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.5, 55.8, 110.1, 122.1, 128.6, 130.0, 130.2, 131.0, 133.8, 138.1, 138.6, 155.6, 204.7; IR (KBr): 3089 w, 3013 w, 2966 w, 2939 w, 2841 w, 1695 s, 1591 s, 1579 s, 1562 m, 1496 m, 1463 s, 1437 s, 1351 m, 1304 m, 1273 s, 1240 s, 1179 m, 1126 m, 1090 s, 1026 s, 1010 s, 840 s, 795 s, 748 m, 593 m, 534 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClNaO}_2$  283.0502; Found 283.0493.



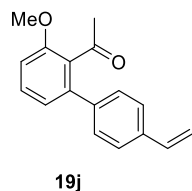
#### Arylation product 19h

Following the General Procedure B, 125 mg (81% yield) of arylation product **19h** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1). Mp 93-94 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.92 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.4, 8.0$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.5, 55.9, 110.2, 122.05, 122.06, 130.0, 130.5, 131.1, 131.5, 138.6, 138.7, 155.7, 204.7; IR (KBr): 3086 m, 307 m, 2967 m, 2941 m, 2839 m, 1695 s, 1589 s, 1577 s, 1559 s, 1462 s, 1434 s, 1351 s, 1303 s, 1271 s, 1250 s, 1175 m, 1122 s, 1076 s, 1022 s, 1007 s, 970 m, 842 s, 827 s, 795 s, 749 s, 595 m, 537 s  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrNaO}_2$  326.9997; Found 327.0003.



#### Arylation product 19i

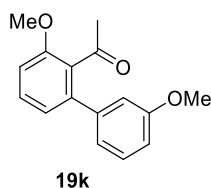
Following the General Procedure C, 138 mg (78% yield) of arylation product **19i** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1). Mp 107-110 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.38 (dd,  $J = 7.8, 7.4$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.5, 55.8, 93.7, 110.1, 121.9, 130.0, 130.7, 130.9, 137.4, 138.7, 139.2, 155.6, 204.5; IR (KBr): 3065 m, 3008 m, 2966 m, 2939 m, 2838 m, 1698 s, 1575 s, 1551 s, 1495 s, 1463 s, 1432 s, 1348 s, 1312 s, 1303 s, 1267 s, 1234 s, 1176 s, 1122 s, 1064 s, 1023s, 1006 s, 975 s, 846 s, 828 s, 794 s, 750 s, 634 m, 592 s, 535 s, 522 s, 414 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{INaO}_2$  374.9858; Found 374.9866.



#### Arylation product 19j

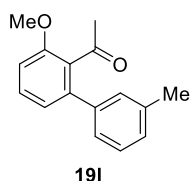
Following the General Procedure B except that the reaction was conducted for 3 h, 96.5 mg (76% yield) of arylation product **19j** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.17 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.27 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.77 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 17.6, 11.2$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.4, 55.8,

109.8, 114.2, 122.0, 126.2, 129.0, 129.8, 131.0, 136.2, 136.8, 139.1, 139.5, 155.5, 204.8; IR (NaCl): 3009 m, 2939 m, 2839 w, 1696 s, 1577 s, 1465 s, 1435 m, 1350 m, 1309 m, 1256 s, 1126 m, 1033 m, 1014 m, 844 m, 794 m, 748 m, 667 w, 583 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  275.1048; Found 275.1063.



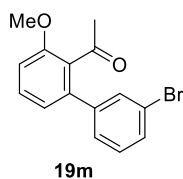
#### Arylation product 19k

Following the General Procedure A, 102 mg (80% yield) of arylation product **19k** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 10:10:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.17 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.88-6.95 (m, 4H), 6.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.4, 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.4, 55.2, 55.8, 109.9, 113.4, 114.3, 121.3, 122.0, 129.4, 129.8, 131.0, 139.8, 141.0, 155.4, 159.4, 204.8; IR (NaCl): 3068 w, 3002 w, 2940 w, 2837 w, 1700 s, 1593 s, 1572 s, 1493m, 1572 s, 1436 m, 1419 m, 1351 m, 1259 s, 1181 m, 1124 m, 1047 m, 1028 s, 784 m, 748 m, 703  $\text{m cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$  279.0997; Found 279.1000.



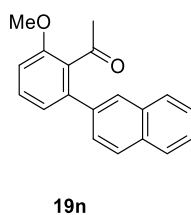
#### Arylation product 19l

Following the General Procedure A, 95.7 mg (80% yield) of arylation product **19l** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.3, 32.4, 55.8, 109.7, 122.2, 125.9, 128.2, 128.3, 129.5, 129.7, 131.0, 138.0, 139.6, 140.1, 155.4, 204.8; IR (NaCl): 3007 m, 2939 m, 2838 m, 1702 s, 1574 s, 1466 m, 1435 m, 1350 m, 1311 m, 1258 s, 1241 s, 1123 s, 1040 s, 1007 m, 782 s, 747 m, 707 m, 670  $\text{m cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  263.1048; Found 263.1042.



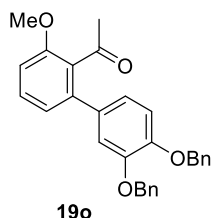
#### Arylation product 19m

Following the General Procedure B, 111 mg (73% yield) of arylation product **19m** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.23 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J$  = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.5, 55.8, 110.3, 122.1, 122.4, 127.6, 129.8, 130.0, 130.6, 131.1, 131.7, 138.3, 141.8, 155.6, 204.4; IR (NaCl): 3065 w, 3005 m, 2963 m, 2939 m, 2838 m, 1699 s, 1591 s, 1577 s, 1558 s, 1463 s, 1436 s, 1403m, 1351 s, 1309 m, 1262 s, 1177 m, 1127 s, 1074 m, 1030 s, 964 w, 868 m, 783 s, 767 m, 745 m, 698 s, 599 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrNaO}_2$  326.9997; Found 327.0004.



#### Arylation product 19n

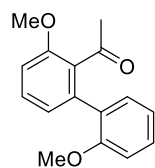
Following the General Procedure A except that the reaction was conducted for 1 h, 112 mg (81% yield) of arylation product **19n** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1). Mp 107-110  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.14 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.94 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.80-7.85 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.5, 55.8, 109.9, 122.5, 126.2, 126.3, 126.9, 127.6, 127.9, 128.0, 128.2, 129.9, 131.3, 132.5, 133.1, 137.1, 139.8, 155.5, 204.8; IR (KBr): 3052 w, 2956 w, 2836 w, 1692 s, 1578 m, 1460 m, 1354 m, 1302 m, 1270 s, 1255 s, 1239 s, 1112 s, 1029 s, 866 m, 831 s, 795 s, 756 m, 746 m, 592 m, 537 w, 477 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  299.1048; Found 299.1050.



#### Arylation product 19o

Following the General Procedure B, 166 mg (76% yield) of arylation product **19o** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 30:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.06 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.84 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.24-7.45 (m, 11H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.3, 55.8, 71.1, 71.2, 109.6, 114.7, 115.7, 122.02, 122.05, 127.25, 127.33, 127.7, 127.8, 128.4, 128.5, 129.7,

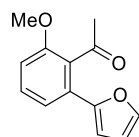
131.0, 133.0, 137.0, 137.1, 139.5, 148.5, 148.6, 155.4, 205.1; IR (NaCl): 3063 w, 3032 w, 2938 w, 1696 s, 1569 m, 1512 s, 1465 s, 1435 m, 1411 m, 1382 m, 1350 m, 1258 s, 1207 m, 1140 m, 1120 s, 1009 m, 794 m, 737 m, 697 m, 597 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>4</sub> 461.1729; Found 461.1730.



**19p**

#### Arylation product 19p

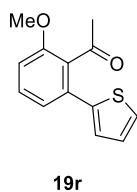
Following the General Procedure B, 90.4 mg (70% yield) of arylation product **19p** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.88-6.94 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 31.3, 55.0, 55.7, 110.0, 110.4, 120.7, 123.3, 128.9, 129.1, 130.0, 131.1, 131.4, 137.2, 155.5, 155.8, 203.3; IR (KBr): 3050 w, 2972 w, 2945 w, 2843 w, 1690 s, 1589 m, 1571 m, 1496 m, 1469 m, 1430 m, 1351 m, 1308 m, 1279 s, 1261 s, 1246 m, 1187 w, 1132 m, 1106 m, 1094 m, 1051 m, 1016 s, 858 w, 793 m, 760 s, 746 s, 665 w, 596 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>3</sub> 279.0997; Found 279.0996.



**19q**

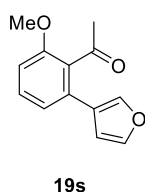
#### Arylation product 19q

Following the General Procedure B, 97.4 mg (90% yield) of arylation product **19q** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.48 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.43 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 31.9, 55.8, 108.2, 109.9, 111.6, 118.6, 127.7, 128.6, 129.8, 142.7, 151.5, 155.7, 205.2; IR (NaCl): 3391 w, 3146 m, 3119m, 3003 s, 2967 s, 2942 s, 2840 m, 1770 m, 1699s, 1590 s, 1568 s, 1458 s, 1435 s, 1351s, 1260 s, 1124 s, 1037 s, 918 m, 886 m, 826 s, 792 s, 744 s, 595 s, 420m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>3</sub> 239.0684; Found 239.0679.



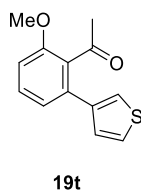
#### Arylation product 19r

Following the General Procedure B, 94.3 mg (81% yield) of arylation product **19r** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.1, 55.8, 110.2, 122.3, 126.2, 127.3, 127.7, 129.8, 130.8, 131.7, 140.5, 155.5, 205.0; IR (NaCl): 3386 w, 3105 m, 3073 m, 3003 m, 2964 m, 2940 m, 2838 m, 2083 w, 1925 w, 1699 s, 1575 s, 1467 s, 1435 s, 1351 s, 1296 s, 1267 s, 1115 s, 1051 s, 1010 s, 989 m, 963 m, 856 s, 814 s, 791 s, 744 s, 705 s, 596 m, 582 m, 533 m, 500 m, 402  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NaO}_2\text{S}$  255.0456; Found 255.0466.



#### Arylation product 19s

Following the General Procedure B, 93.3 mg (86% yield) of arylation product **19s** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.33 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.48 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.1, 55.7, 109.6, 110.9, 121.3, 123.6, 129.80, 129.84, 130.5, 140.4, 143.1, 155.5, 205.8; IR (NaCl): 3386 w, 3148 m, 3003 m, 2942 m, 2840 m, 1771 m, 1698 s, 1574 s, 1507 s, 1464 s, 1435 s, 1352 s, 1316 s, 1261 s, 1164 s, 1148 s, 1046 s, 1006 s, 948 s, 875 s, 822 s, 786 s, 744 s, 600 s, 533  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NaO}_3$  239.0684; Found 239.0690.

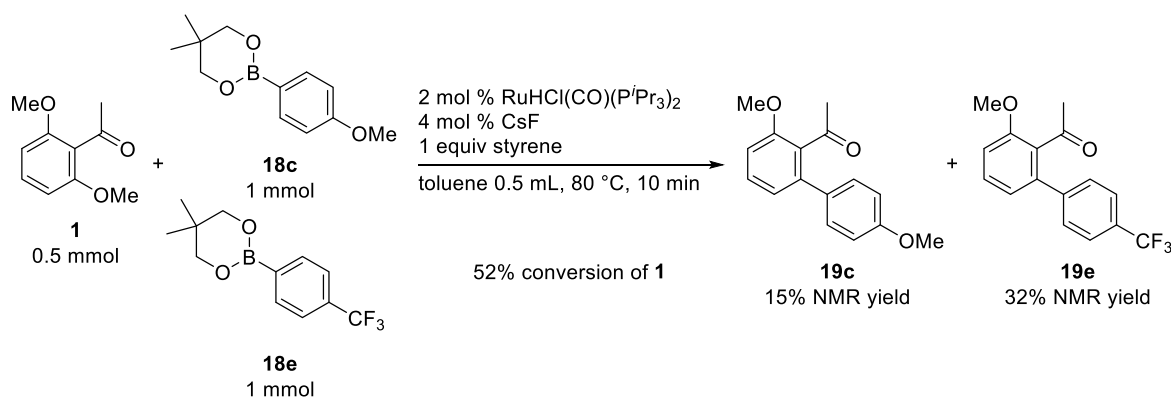


#### Arylation product 19t

Following the General Procedure B except that the reaction was conducted for 2 h, 74.0 mg (64% yield) of arylation product **19t** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.90 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.2, 55.8, 109.8, 121.7, 123.6, 125.8, 128.3, 129.8, 130.8, 134.0, 139.7, 155.4, 205.4; IR (NaCl): 3385 w, 3105 m, 3003 m, 2963 m, 2940 m, 2838 m, 1699 s, 1594 s, 1577 s, 1468 s, 1435 s, 1350 s, 1295 s, 1260 s, 1120 s, 1098 s, 1035 s, 1006 m, 964 m, 921 m, 869 m, 841 s, 782 s, 745 s,

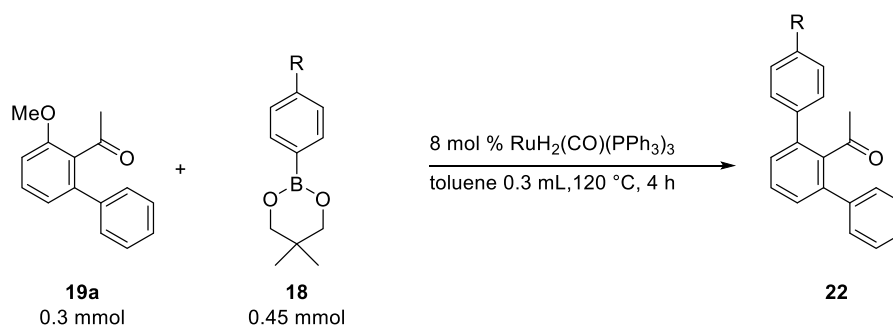
663 s, 601 m, 533 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>2</sub>S 255.0456; Found 255.0450.

### Competition Experiment of **1** with Arylboronate **18c** and **18e**



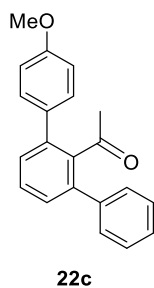
In a glove box, 2',6'-dimethoxyacetophenone (**1**) (0.5 mmol), arylboronate **18c** (1 mmol), **18e** (1 mmol), RuHCl(CO)(P<sup>i</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**21a**) (0.01 mmol), CsF (0.02 mmol), styrene (0.5 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 80 °C for 10 min. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation, and *o*-xylene oxide was added to the crude materials as an internal standard. <sup>1</sup>H NMR analysis of the resulting mixture revealed that **19c** and **19e** were obtained in 15% and 32% yields, respectively.

### Sequential Ortho C–O Arylation of Acetophenone Derivative **19a**



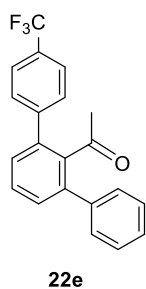
In a glove box, 2'-methoxy-6'-phenylacetophenone (**19a**) (0.3 mmol), arylboronate **18** (0.45 mmol), RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (0.024 mmol) and 0.3 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 120 °C for 4 h. After the reaction, the crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification of the product was performed by silica gel column chromatography.





#### Arylation product 22c

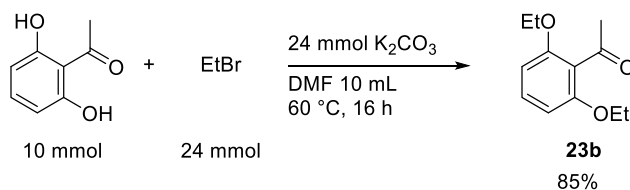
Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 89.6 mg (99% yield) of arylation product **2c** as a white solid: Mp 90-92 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 7H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 7.2, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.9, 55.2, 113.8, 127.5, 128.3, 128.6, 128.9, 129.1, 129.2, 130.2, 132.6, 138.5, 138.9, 140.4, 141.3, 159.1, 206.5; IR (KBr): 3007 w, 2961 w, 2932 w, 2836 w, 1690 s, 1609 s, 1690 m, 1513 s, 1454 s, 1349 m, 1293 m, 1248 s, 1177 s, 1108 m, 1029 s, 842 s, 809 s, 765 s, 706 s, 600 m, 581 m, 520 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> 325.1205; Found 325.1202.



#### Arylation product 22e

Silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1) afforded 99.8 mg (97% yield) of arylation product **22e** as a white solid: Mp 148-151 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.86 (s, 3H), 7.32-7.53 (m, 10H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.9, 124.1 (q, *J* = 271 Hz), 125.3 (q, *J* = 3.7 Hz), 127.8, 128.5, 128.9, 129.0, 129.1, 129.5, 129.7 (q, *J* = 32.5 Hz), 129.8, 137.6, 139.2, 139.9, 141.2, 144.0, 205.8; IR (KBr): 3057 w, 1697 s, 1618 s, 1494 w, 1448 m, 1428 m, 1403 m, 1354 s, 1324 s, 1246 s, 1158 s, 1129 s, 1108 s, 1068 s, 1019 s, 851 s, 810 s, 768 s, 709 s, 681 m, 596 m, 510 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NaO 363.0973; Found 363.0963.

#### Preparation of Acetophenone Derivative 23b

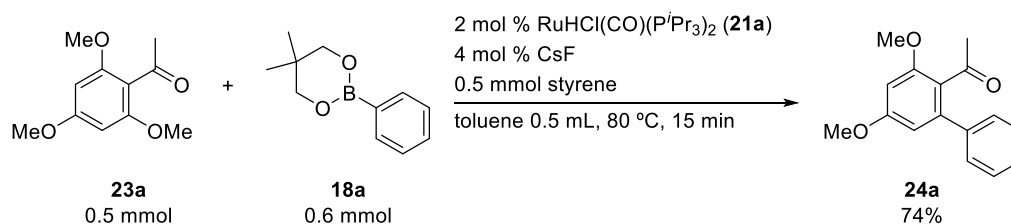


A 100 mL round-bottom flask was charged with 1.53 g of 2',6'-dihydroxyacetophenone (10 mmol), 3.33 g of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24 mmol), 1.8 mL of bromoethane (24 mmol), and 10 mL of DMF. The mixture was stirred under air at 60 °C for 16 h. After the reaction, the mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. Combined organic portions were washed with H<sub>2</sub>O and brine, quickly dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded acetophenone derivative **23b** in 1.79 g (85% yield) as a white solid: Mp 82-84 °C;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 2.49 (s, 3H), 4.03 (q,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 6.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.7, 32.2, 64.2, 104.8, 121.2, 130.3, 156.0, 202.8; IR (KBr): 2985 m, 2935 m, 2892 m, 1710 s, 1593 s, 1458 s, 1394 s, 1350 m, 1288 s, 1253 s, 1117 s, 1092 s, 1055 m, 1017 m, 968 m, 781 s, 736 s, 637 m, 596 m, 471  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$  231.0997; Found 231.0994.

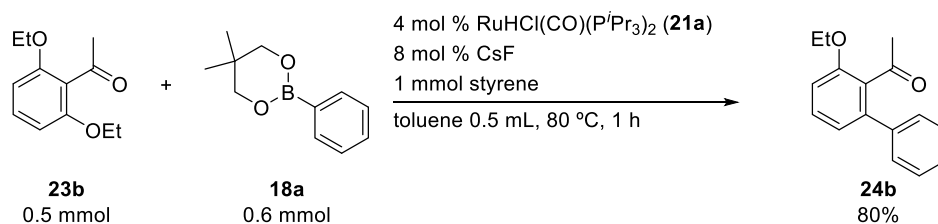
## Procedures for Monoarylation of Various Aromatic Ketones **23a**

### Monoarylation of **8a**



In a glove box, 2',4',6'-trimethoxyacetophenone (**23a**) (0.5 mmol), phenylboronate **18a** (0.6 mmol),  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**) (0.01 mmol), CsF (0.02 mmol), styrene (0.5 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 80 °C for 15 min. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) afforded 95.8 mg (74% yield) of arylation product **24a** as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.13 (s, 3H), 3.835 (s, 3H), 3.843 (s, 3H), 6.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.7, 55.5, 55.8, 97.6, 106.3, 124.4, 127.7, 128.4, 128.7, 140.2, 141.7, 157.3, 160.8, 204.3; IR (NaCl): 3058 m, 3003 s, 2939 s, 2840 s, 1697 s, 1597 s, 1455 s, 1413 s, 1349 s, 1234 s, 1205 s, 1146 s, 1080 s, 1040 s, 1023 s, 966 m, 936 m, 836 s, 774 s, 703 s, 638 m, 565  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$  279.0997; Found 279.1007.

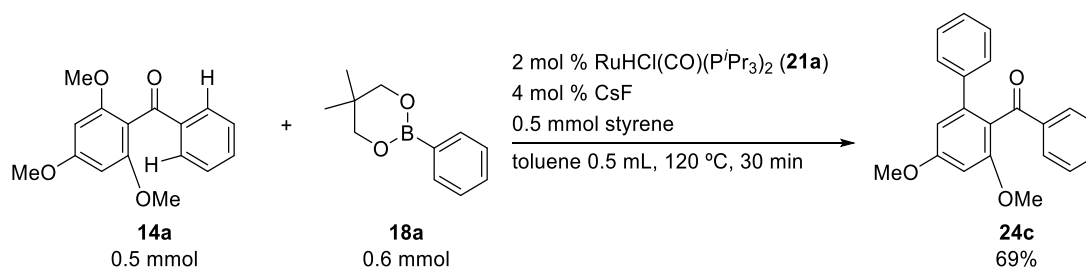
### Monoarylation of **23b**



In a glove box, 2',6'-diethoxyacetophenone (**23b**) (0.5 mmol), phenylboronate **18a** (0.6 mmol),  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**) (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), styrene (1.0 mmol), and 0.5 mL of toluene

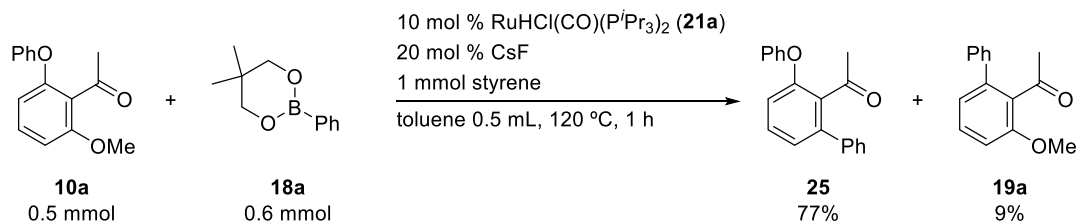
were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 80 °C for 1 h. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1) afforded 95.4 mg (80% yield) of arylation product **24b** as a white solid: Mp 67-68 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.7, 32.5, 64.2, 110.8, 122.2, 127.5, 128.3, 128.8, 129.8, 131.5, 139.9, 140.0, 155.0, 204.8; IR (KBr): 3091 w, 2979 m, 2932 w, 2882 w, 1701 s, 1571 s, 1497 m, 1455 s, 1392 m, 1351 m, 1306 s, 1245 s, 1181 w, 1126 s, 1047 s, 1025 m, 941 m, 803 m, 768 s, 706 s, 593 m, 535 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub> 263.10480; Found 263.10478.

### Monoarylation of **14a**

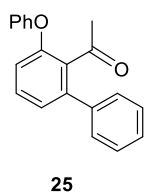


In a glove box, benzophenone derivative **14a** (0.5 mmol), phenylboronate **18a** (0.6 mmol), RuHCl(CO)(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**6**) (0.01 mmol), CsF (0.02 mmol), styrene (0.5 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 120 °C for 30 min. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded 109 mg (69% yield) of arylation product **24c** as a white solid: Mp 96-98 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.55 (s, 2H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.5, 55.8, 97.5, 106.3, 121.4, 127.4, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 132.7, 138.3, 139.9, 142.7, 158.3, 161.1, 197.0; IR (KBr): 3083 w, 3056 w, 3009 w, 2963 m, 2932 m, 2838 m, 1661 s, 1596 s, 1456 s, 1411 s, 1351 s, 1291 s, 1255 s, 1239 s, 1207 s, 1169 s, 1131 s, 1054 m, 1024 s, 943 s, 836 s, 774 s, 760 s, 722 s, 702 s, 599 s cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub> 341.1154; Found 341.1145.

### Monoarylation of 10a



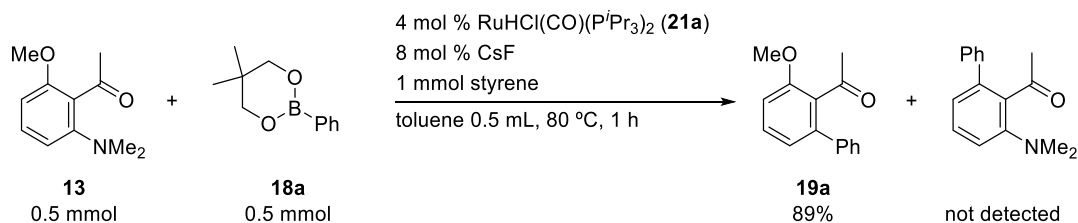
In a glove box, acetophenone derivative (**10a**) (0.5 mmol), phenylboronate **18a** (1.0 mmol),  $\text{RuHCl(CO)(P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**) (0.05 mmol), CsF (0.1 mmol), styrene (1 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 120 °C for 1 h. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1) afforded 112 mg of C–OMe bond cleavage product **25** (77% yield) as a colorless oil and 10.0 mg of C–O<sub>Ph</sub> bond cleavage product **19a** (9% yield) as a white solid, respectively.



### Arylation product 25

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.21 (s, 3H), 6.90 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.33–7.41 (m, 8H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.4, 117.5, 119.0, 123.7, 124.9, 127.8, 128.5, 128.9, 129.8, 129.9, 133.7, 139.4, 140.7, 153.3, 156.9, 203.7; IR (NaCl): 3387 m, 1703 s, 1594 s, 1566 s, 1490 s, 1455 s, 1431 s, 1351 s, 1300 s, 1237 s, 1210 s, 1162 s, 1105 m, 1089 m, 1073 m, 1051 m, 1023 m, 1000 w, 964 m, 908 s, 823 m, 793 m, 761 s, 702 s, 600  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  311.1048; Found 311.1044.

### Monoarylation of 13



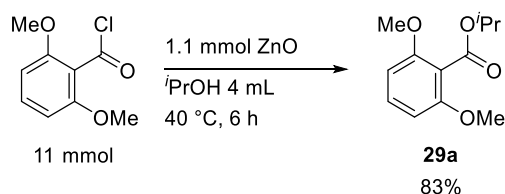
In a glove box, acetophenone derivative (**13**) (0.5 mmol), phenylboronate **18a** (0.5 mmol),  $\text{RuHCl(CO)(P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**) (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), styrene (1 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 80 °C for 1 h. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude

material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification of the product was performed by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 101 mg of C–NMe<sub>2</sub> bond cleavage product **19a** (89% yield).

## Procedures for Preparation of Aromatic Esters 29

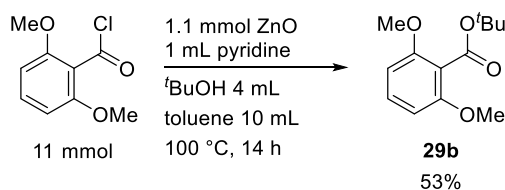
### Preparation of Aromatic Ester 29a

The esterification was performed using a similar procedure to the one for the synthesis of aromatic esters reported by Tamaddon and coworkers.<sup>115</sup>



A 50 mL round-bottom flask was charged with 2.2 g of 2',6'-dihydroxybenzoic acid (11 mmol), 81 mg of ZnO (1 mmol), and 4 mL of *i*PrOH. This solution was stirred under air at 40 °C for 6 h. After the reaction, the mixture was extracted three times with AcOEt. Combined organic portions were washed with Sat. NaHCO<sub>3</sub> aq, H<sub>2</sub>O, and brine, quickly dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by reprecipitation with acetone/hexane afforded aromatic ester **29a** in 2.0 g (83% yield) as a white solid: Mp 66–68 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 3.81 (s, 6H), 5.31 (sept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.8, 56.0, 68.6, 104.0, 113.7, 130.7, 157.2, 166.1; IR (KBr): 3016 m, 2984 m, 2842 w, 1723 s, 1597 s, 1476 s, 1435 s, 1374 m, 1293 s, 1255 s, 1177 m, 1111 s, 1073 s, 1027 m, 914 m, 855 m, 786 s, 762 m, 740 m, 630 m, 505 w, 425 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>4</sub> 247.0946; Found 247.0940.

### Preparation of Aromatic Ester 29b

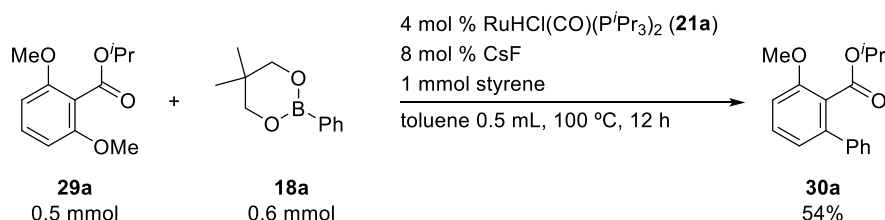


A 30 mL two-necked flask was charged with 2.2 g of 2',6'-dihydroxybenzoic acid (11 mmol) and 81 mg of ZnO (1 mmol). The flask was evacuated and back-filled under N<sub>2</sub> flow for 3 times. Then, 1 mL of pyridine, 10 mL of toluene and 4 mL of *t*BuOH were added to the flask. The resulting solution was stirred at 100 °C for 14 h. After the reaction, the mixture was extracted three times with AcOEt. Combined organic portions were washed with Sat. NaHCO<sub>3</sub> aq, H<sub>2</sub>O, and brine, quickly dried over

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded aromatic ester **29b** in 1.39 g (53% yield) as a white solid: Mp 89-92 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.58 (s, 9H), 3.81 (s, 6H), 6.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 28.2, 56.0, 81.7, 104.0, 115.0, 130.3, 157.0, 165.8; IR (KBr): 3103 w, 3010 m, 2973 m, 2949 m, 2840 m, 1725 s, 1597 s, 1475 s, 1434 m, 1369 m, 1295 s, 1255 s, 1171 m, 1112 s, 1076 s, 1028 m, 849 m, 796 m, 768 m, 740 w, 712 w, 629 m, 503 w, 459 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>4</sub> 261.1103; Found 261.1100.

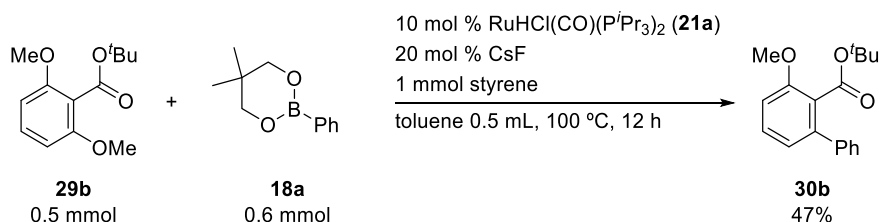
## Procedures for Arylation of Aromatic Esters 29

### Arylation of Aromatic Ester 29a



In a glove box, aromatic ester **29a** (0.5 mmol), arylboronate **18a** (0.6 mmol), RuHCl(CO)(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**21a**) (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), styrene (1.0 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was stirred at 100 °C for 12 h. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) afforded 72.6 mg (54% yield) of arylation product **30a** as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 3.87 (s, 3H), 5.03 (sept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.3, 56.0, 68.5, 109.9, 121.9, 123.7, 127.4, 128.1, 128.5, 130.2, 140.1, 141.1, 156.3, 167.3; IR (NaCl): 3061 s, 2979 s, 2938 m, 2839 m, 1726 s, 1572 s, 1499 m, 1468 s, 1433 s, 1374 s, 1311 s, 1260 s, 1180 m, 1099 s, 1067 s, 1039 s, 1019 s, 917 m, 866 m, 852 m, 796 m, 761 s, 701 s, 643 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub> 293.1154; Found 293.1154.

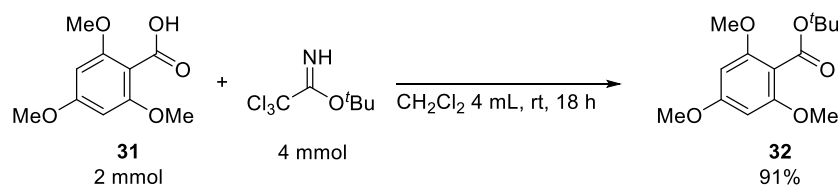
### Arylation of Aromatic Ester 29b



In a glove box, aromatic ester **29b** (0.5 mmol), arylboronate **18a** (0.6 mmol), RuHCl(CO)(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**21a**) (0.05 mmol), CsF (0.1 mmol), styrene (1.0 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was stirred at 100 °C for 12 h. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Further purification by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1) afforded 65.7 mg (47% yield) of arylation product **30b** as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 6.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33-7.42 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.7, 56.0, 81.5, 109.9, 121.8, 124.8, 127.3, 128.0, 128.7, 129.7, 140.1, 140.8, 156.2, 166.6; IR (NaCl): 3061 w, 2977 m, 2933 m, 2838 w, 1724 s, 1572 m, 1499 m, 1467 s, 1432 m, 1392 m, 1368 m, 1312 s, 1286 s, 1258 s, 1172 s, 1130 s, 1108 s, 1069 m, 1039 m, 1020 m, 849 m, 804 m, 761 s, 701 m, 645 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub> 307.1310; Found 307.1297.

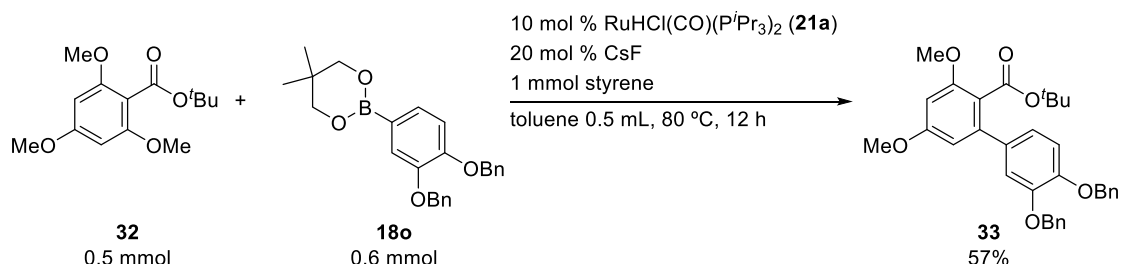
## Formal Synthesis of Alvertenuol

### Preparation of Aromatic Ester **32**



To a solution of 0.42 g of 2',4',6'-trimethoxybenzoic acid (**31**) (2 mmol) and 4 mL of dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added 0.87 g of *tert*-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (4 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 h, which was then quenched by addition of NaHCO<sub>3</sub>. The resulting mixture filtered through a short plug of silica gel and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) afforded aromatic ester **32** in 0.487 g (91% yield) as a white solid: Mp 103-105 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.55 (s, 9H), 3.796 (s, 6H), 3.804 (s, 3H), 6.08 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 28.2, 55.3, 55.9, 81.3, 90.6, 108.1, 158.2, 161.9, 165.7; IR (KBr): 3006 m, 2981 m, 2946 m, 2844 w, 1725 s, 1612 s, 1498 m, 1462 s, 1409 s, 1369 s, 1282 s, 1227 s, 1206 s, 1184 s, 1155 s, 1133 s, 1100 s, 1048 s, 1036 s, 949 m, 847 m, 808 s, 781 m, 722 w, 641 m, 507 w, 475 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>5</sub> 291.1208; Found 291.1217.

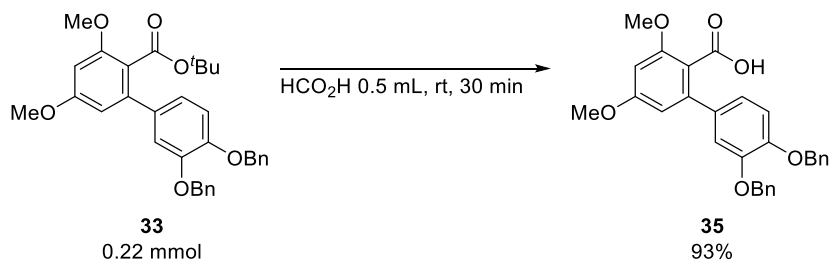
## Monoarylation of Aromatic Ester **12** with Arylboronate **18o**



In a glove box, aromatic ester **32** (0.5 mmol), arylboronate **18o** (1.0 mmol),  $\text{RuHCl(CO)(P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**21a**) (0.05 mmol), CsF (0.1 mmol), styrene (1 mmol), and 0.5 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was stirred at 100 °C for 12 h. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining arylboronate. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (toluene:AcOEt = 30:1) afforded aromatic ester **33** in 151 mg (57% yield) as a colorless oil:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.33 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.44-7.47 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.7, 55.3, 55.9, 71.0, 71.2, 81.0, 97.4, 105.7, 114.7, 115.3, 117.9, 121.5, 127.2, 127.3, 127.65, 127.67, 128.3, 128.4, 134.1, 137.07, 137.13, 141.6, 148.2, 148.4, 157.7, 160.6, 166.7; IR (NaCl): 3064 w, 3032 w, 2975 m, 2937 m, 2840 w, 1720 s, 1601 s, 1512 s, 1455 m, 1418 m, 1391 m, 1368 m, 1258 s, 1212 m, 1158 s, 1104 m, 1035 m, 911 m, 848 m, 813 m, 735 m, 697 m, 665 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{NaO}_6$  549.2253; Found 549.2243.

## Removal of *tert*-Butyl Group of Aromatic Ester **33**

The deprotection of *tert*-butyl group was performed using a similar procedure to the one reported by Gagné and coworkers.<sup>116</sup>



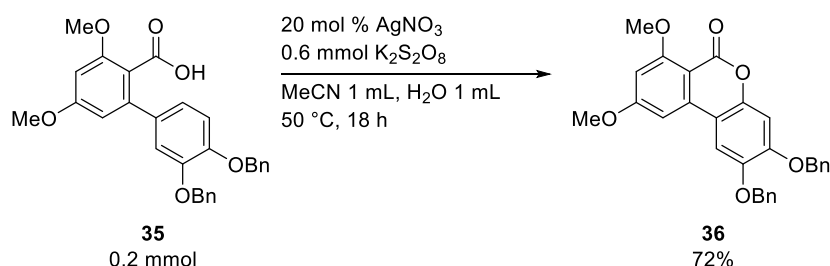
A 20 mL round-bottom flask was charged with 118 mg of aromatic ester **33** (0.22 mmol), 0.5 mL of  $\text{HCO}_2\text{H}$  and 0.5 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . This solution was stirred under air at room temperature for 3 h. After



the reaction, the mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. Combined organic portions were washed with H<sub>2</sub>O and brine, quickly dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 2:1 to 0:1) afforded carboxylic acid **35** in 98.1 mg (93% yield) as a cream solid: Mp 136-138 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.80 (s, 6H), 5.15 (s, 4H), 6.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 6H), 7.42-7.45 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.4, 56.0, 71.0, 71.1, 97.3, 106.4, 114.60, 114.64, 114.9, 121.1, 127.3, 127.6, 127.7, 128.37, 128.41, 133.6, 137.20, 137.24, 142.7, 148.5, 148.6, 155.6, 158.2, 161.4, 172.2; IR (KBr): 3030 s, 2935 s, 1698 s, 1601 s, 1514 s, 1454 s, 1402 m, 1383 m, 1260 s, 1212 s, 1162 s, 1132 s, 1016 s, 933 m, 912 w, 838 m, 812 m, 734 s, 696 s, 606 m, cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>6</sub> 493.16271; Found 493.16265.

### Oxidative Cyclization of Carboxylic Acid **35**

The oxidative cyclization was performed using a similar procedure to the one reported by Gevorgyan and coworkers.<sup>78</sup>



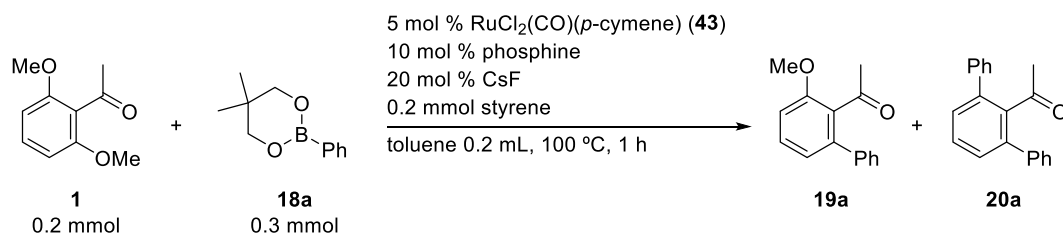
A sealed tube was charged with 94 mg of carboxylic acid **35** (0.2 mmol), 162 mg of K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (0.6 mmol), 1 mL of MeCN and 1 mL of H<sub>2</sub>O. This solution was stirred under air at 50 °C for 18 h. After the reaction, the mixture was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Combined organic portions were quickly dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1:3) afforded lactone **36** in 68 mg (72% yield) as a white solid. The analytical data for **36** are in good agreement with those reported in literature.<sup>77b</sup>

### For § 3

#### Solvent and Materials

Unless otherwise noted, all reactions were carried out under nitrogen and all commercially available ligands and reagents were used without further purification.  $\text{RuCl}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$  (**43**),<sup>117</sup> 1-methoxy-2-acetonaphthone (**44**),<sup>118</sup> **L4**,<sup>119</sup> **L8**,<sup>119</sup> **L9**,<sup>120</sup> **L10**,<sup>121</sup> **L11**,<sup>119</sup> **L12**,<sup>98</sup> **L13**,<sup>122</sup> **L14**,<sup>99</sup> **L17**,<sup>100</sup> and **49d**<sup>28b</sup> were prepared by according to the literature procedure. All MOP-type ligands were synthesized from optically pure (*R*)-BINOL purchased from Wako Pure Chemical Industries. MTHP and pinacolone were dried from drylite and distilled under nitrogen. Benzene and anisole were distilled from Sodium benzophenone ketyl under nitrogen. Anhydrous 1,1,1-trifluorotoluene and  $t\text{Bu}_2\text{O}$  was purchased from Sigma-Aldrich Co. LLC. and used as received. Anhydrous 1,4-dioxane was purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd. and used as received. CypOMe was purchased from Kanto Chemical Co. Inc and used as received. Trifluoromethanesulfonic anhydride was purchased from Nacalai Tesque, Inc and used as received. Unless otherwise noted, arylboronates were prepared from arylboronic acids and diol in  $\text{Et}_2\text{O}$  or Pd-catalyzed borylation of arylbromide with bis(pinacolato)diboron.

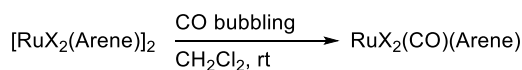
#### Screening of External Phosphine Ligands on Ruthenium-Catalyzed C–O Arylation of an Acetophenone Derivative **1** with **18a**



In a glove box, 2',6'-dimethoxyacetophenone (**1**) (0.2 mmol), phenylboronate **18a** (0.3 mmol),  $\text{RuCl}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$  (**43**) (0.01 mmol), phosphine (0.02 mmol), CsF (0.04 mmol), styrene (0.2 mmol), and 0.2 mL of toluene were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was heated at 100 °C for 1 h. After the reaction, hexadecane was added as an internal standard to the mixture, which was then analyzed by GC.

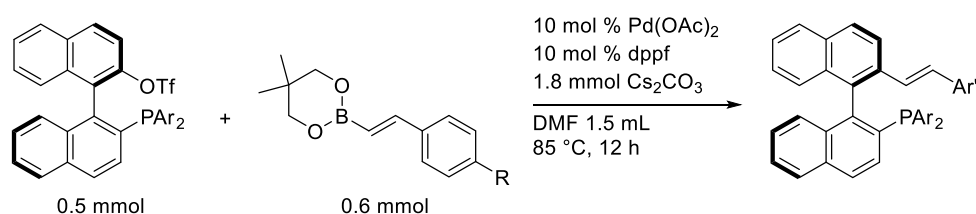
### General Procedure for Preparation of RuX<sub>2</sub>(CO)(Arene)

The synthesis of RuX<sub>2</sub>(CO)(Arene) was performed using a similar procedure to the one reported by Werner and coworkers.<sup>123</sup>



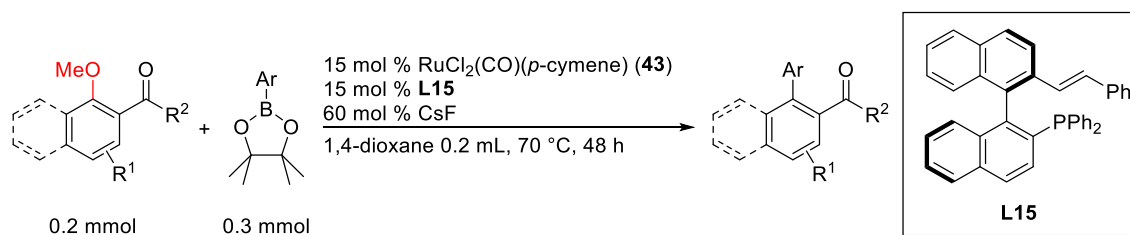
To a solution of [RuX<sub>2</sub>(Arene)]<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, carbon monoxide was bubbled slowly into the reaction mixture for 15-30 minutes. The solution was evaporated to dryness in *vacuo* to afford corresponding RuX<sub>2</sub>(CO)(Arene) as a red or black powder.

### General Procedure for Preparation of MOP-Alkene Ligands

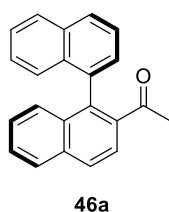


In a glove box, aryloxy-substituted naphthalene (0.5 mmol), alkenylboronate (0.6 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol), dppf (0.05 mmol), and 1.0 mL of DMF were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. The mixture was stirred at 25 °C (glove box temp.) until solution color changed from red to yellow (approx. 10 min). To a resulting solution, alkenylboronate (0.6 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8 mmol), and 0.5 mL of DMF were added and stirred at 85 °C for 12 h. After the reaction, the mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. Combined organic portions were washed twice with water and brine, quickly dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining alkenylboronate. Purification of the crude material by silica gel column chromatography afforded MOP-alkene ligand.

## General Procedure for Asymmetric Arylation

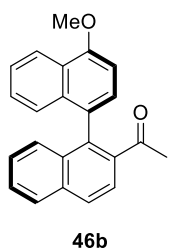


In a glove box, C–O electrophile (0.2 mmol), aryboronate (0.3 mmol),  $\text{RuCl}_2(\text{CO})(p\text{-cymene})$  (**43**) (0.03 mmol), MOP-alkene **L15** (0.03 mmol), CsF (0.12 mmol), and 0.2 mL of 1,4-dioxane were placed in an oven-dried sealed tube containing a magnetic stirring bar. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation. The crude material was passed through a basic aluminium oxide column to remove the remaining boronate. Further purification of the product was performed by silica gel column chromatography. Finally, the enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis. *For the synthesis of racemic product:* The reaction was conducted at 120 °C for 1–2 h by using  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  as a catalyst instead of catalyst system consisting of **5**, **L**, and CsF.



### Arylation product **46a**

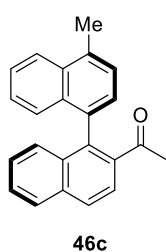
Following the general procedure, 33.9 mg (58% yield) of arylation product **46a** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 40:20:1). The analytical data for **46a** are in good agreement with those reported in literature.<sup>101a</sup> Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -93.0$  ( $c$  0.90,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 76% ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak OJ-H column, column temperature: 25 °C, eluent; hexane:*i*PrOH = 95:5, flow rate: 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 257 nm;  $t_{\text{R}}$  = 12.9 and 16.6 min).



### Arylation product **46b**

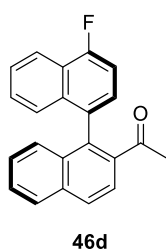
The general procedure was followed except that the reaction was performed for 96 h. 33.1 mg (50% yield) of arylation product **46b** was obtained as a pale yellow solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1). Mp 145–147 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.76 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.25–7.38 (m, 5H), 7.38–7.54 (m, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.3, 55.6, 103.5, 122.3, 124.7, 125.4, 125.5, 126.0, 126.7, 127.2,

127.3, 127.87, 127.88, 128.0, 128.2, 128.9, 133.1, 133.7, 134.4, 137.2, 139.0, 155.9, 204.4; IR (KBr): 3058 w, 2934 w, 2837 w, 1668 s, 1583 s, 1509 m, 1462 m, 1421 s, 1368 s, 1320 m, 1268 s, 1241 s, 1158 m, 1128 w, 1087 s, 1023 s, 963 m, 871 w, 822 s, 767 s, 714 m, 693 m, 660 w, 644 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$  349.1199; Found 349.1205. Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -65.9$  ( $c$  0.86,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 68% ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IB-3 column, column temperature: 25 °C, eluent; hexane: $i$ PrOH = 99:1, flow rate: 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 257 nm; tR = 12.6 and 14.9 min).



#### Arylation product 46c

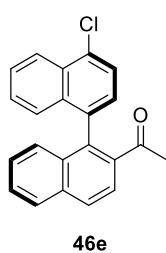
Following the General Procedure, 31.1 mg (50% yield) of arylation product **46c** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 40:20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.77 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 7.28-7.33 (m, 5H), 7.43 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.6, 30.3, 124.5, 124.7, 126.0, 126.26, 126.32, 126.7, 126.8, 127.3, 127.92, 127.93, 128.2, 128.5, 132.6, 132.87, 132.95, 134.3, 134.4, 135.2, 137.4, 138.6, 203.9; IR (NaCl): 3060 m, 1684 s, 1591 m, 1511 w, 1458w, 1421 m, 1355 m, 1329 w, 1267 m, 1251 m, 1096 w, 1023 w, 975 w, 869 w, 823 s, 757 s, 696 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NaO}$  333.1250; Found 333.1255. Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -95.1$  ( $c$  0.82,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 79% ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IB-3 column, column temperature: 25 °C, eluent; hexane: $i$ PrOH = 99:1, flow rate: 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 257 nm; tR = 17.3 and 19.9 min).



#### Arylation product 46d

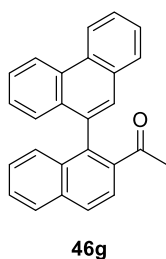
Following the General Procedure, 31.6 mg (50% yield) of arylation product **46d** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 40:20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.83 (s, 3H), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.3, 109.2 (d,  $J$  = 20.1 Hz), 121.0 (d,  $J$  = 5.4 Hz), 123.7 (d,  $J$  = 16.6 Hz), 124.6, 126.2 (d,  $J$  = 2.6 Hz), 126.5 (d,  $J$  = 1.9 Hz), 126.9, 127.59, 127.62, 127.4, 128.0, 128.3 (d,  $J$  = 8.2 Hz), 128.6, 132.0 (d,  $J$  = 4.7 Hz), 132.8, 134.2 (d,

$J = 84.7$  Hz), 134.4, 136.2, 138.7, 159.0 (d,  $J = 253.5$  Hz), 203.5; IR (NaCl): 3062 m, 3015 m, 1685 s, 1630 m, 1599 s, 1508 m, 1468 m, 1422 s, 1368 s, 1330, 1266 s, 1231 s, 1153 m, 1121 m, 1097 w, 1057 m, 1037 m, 1011 m, 965 w, 926 w, 823 s, 765 s, 712 m, 695 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FNaO}$  337.0998; Found 337.1005. Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -71.6$  ( $c$  1.13,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 77% ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IB-3 column, column temperature: 25 °C, eluent; hexane: $i$ PrOH = 99:1, flow rate: 0.5 mL/min,  $\lambda = 257$  nm;  $t_{\text{R}} = 17.3$  and 19.9 min).



#### Arylation product 46e

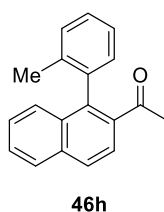
Following the General Procedure, 15.5 mg (23% yield) of arylation product **46e** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 40:20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.88 (s, 3H), 7.25-7.38 (m, 5H), 7.54 (ddd,  $J = 7.8, 7.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 7.8, 7.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.3, 124.6, 124.9, 125.8, 126.7, 127.0, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 128.0, 128.3, 128.7, 130.7, 132.57, 132.64, 134.0, 134.4, 135.6, 136.1, 138.3, 203.1; IR (NaCl): 3060 w, 3009 w, 2926 w, 1685 s, 1570 w, 1505 w, 1463 w, 1420 w, 1355 m, 1261 m, 1247 m, 1113 w, 1025 w, 961 m, 901 w, 822 m, 759 s, 695 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClNaO}$  353.0718; Found 353.0709. Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -55.8$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 75% ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IB-3 column, column temperature: 25 °C, eluent; hexane: $i$ PrOH = 99:1, flow rate: 0.5 mL/min,  $\lambda = 257$  nm;  $t_{\text{R}} = 18.2$  and 21.4 min).



#### Arylation product 46g

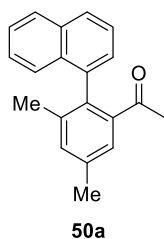
Following the General Procedure, 30.9 mg (44% yield) of arylation product **46g** was obtained as a cream solid after silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 40:20:1). Mp 157-160 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.88 (s, 3H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.52 (ddd,  $J = 8.2, 6.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.62-7.69 (m, 3H), 7.74 (ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.4, 122.7, 123.0, 124.8, 126.8, 126.9, 127.08, 127.10, 127.23, 127.24, 127.4, 127.9, 128.0, 128.5,

128.9, 129.6, 130.2, 130.4, 131.4, 132.0, 132.8, 134.5, 134.9, 137.0, 138.5, 203.6; IR (KBr): 3059 w, 1699 m, 1583 w, 1492 m, 1449 m, 1422 w, 1349 m, 1244 m, 1164 w, 1125 w, 1038 m, 971 w, 903 m, 791 s, 748 s, 673 w, 616 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (DART-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}$  347.14359; Found 347.14356. Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -7.6$  ( $c$  0.96,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 71 % ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA-3 column, column temperature: 25  $^{\circ}\text{C}$ , eluent; hexane: $i$ PrOH = 99:1, flow rate: 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 257 nm;  $t_{\text{R}}$  = 13.4 and 16.3 min).



#### Arylation product 46h

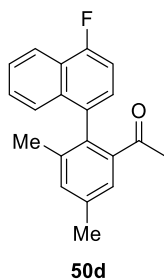
The general procedure was followed except using “neopentylglycolato” boronic acid ester, 24.7 mg (47% yield) of arylation product **46h** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.98 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 7.16 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.9, 30.2, 124.6, 126.0, 126.8, 127.2, 127.4, 127.9, 128.0, 128.4, 130.2, 130.4, 131.8, 134.5, 137.0, 137.2, 137.9, 138.4, 203.7; IR (NaCl): 3059 m, 3018 m, 2922 m, 2862 w, 1684 s, 1594 m, 1489 m, 1458 m, 1355 m, 1329 m, 1253 s, 1129 m, 1089 m, 958 m, 870 m, 821 s, 758 s, 732 m, 687 m, 661 w, 609 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NaO}$  283.1090; Found 283.1099. Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +32.3$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 62 % ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IC-3 column, column temperature: 25  $^{\circ}\text{C}$ , eluent; hexane: $i$ PrOH = 99:1, flow rate: 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 257 nm;  $t_{\text{R}}$  = 28.0 and 30.0 min).



#### Arylation product 50a

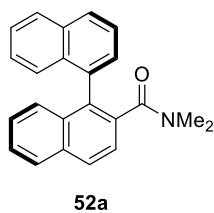
Following the general procedure, 42.7 mg (79% yield) of arylation product **50a** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 40:20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.69 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 7.24 (dd,  $J$  = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.88 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.1, 21.0, 30.0, 125.5, 125.6, 125.9, 126.0, 126.5, 127.6, 128.0, 128.4, 132.1, 133.4, 133.5, 134.8, 137.4, 137.5, 137.8, 142.0, 204.1; IR (NaCl): 3055 w, 2959 w, 2923 w, 2859 w, 1685 s, 1604 w, 1507 w, 1389 w, 1352

m, 1302 m, 1245 w, 1174 w, 1135 w, 1017 w, 964 w, 857 w, 803 m, 780 s, 622 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NaO}$  297.1249; Found 297.1255. Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -68.4$  ( $c$  0.91,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 75 % ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA-3 column, column temperature: 25 °C, eluent; hexane: $i$ PrOH = 99:1, flow rate: 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 257 nm;  $t_R$  = 14.3 and 16.9 min).



#### Arylation product 50d

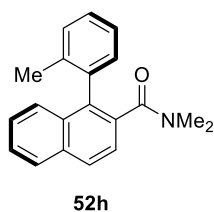
Following the general procedure, 39.8 mg (68% yield) of arylation product **50d** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (toluene:hexane:AcOEt = 40:20:1).;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.77 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.55 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.1, 21.0, 30.0, 109.1 (d,  $J$  = 19.8 Hz), 121.0 (d,  $J$  = 5.4 Hz), 123.7 (d,  $J$  = 16.5 Hz), 125.6 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 126.1, 126.3 (d,  $J$  = 2.1 Hz), 127.1 (d,  $J$  = 8.7 Hz), 127.4, 133.34 (d,  $J$  = 2.8 Hz), 133.39 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 133.42, 134.0, 137.7, 138.0 (d,  $J$  = 0.9 Hz), 142.0, 158.4 (d,  $J$  = 252.3 Hz), 203.7; IR (NaCl): 3071 w, 2979 w, 2923 w, 1686 s, 1602 m, 1509 m, 1460 m, 1421 m, 1389 s, 1353 m, 1302 s, 1229 m, 1169 w, 1129 w, 1041 m, 1016 w, 830 m, 766 s, 710 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FNaO}$  315.1161; Found 315.1160. Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -30.0$  ( $c$  0.77,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 75 % ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IC-3 column, column temperature: 25 °C, eluent; hexane: $i$ PrOH = 99:1, flow rate: 1 mL/min,  $\lambda$  = 257 nm;  $t_R$  = 14.6 and 16.2 min).



#### Arylation product 52a

Following the General Procedure, 34.1 mg (51% yield) of arylation product **52a** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 1:1). The analytical data for **52a** are in good agreement with those reported in literature.<sup>101b</sup> Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} -49.2$  ( $c$  0.75,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 67% ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IB-3 column, column temperature: 25 °C, eluent; hexane: $i$ PrOH = 95:5, flow rate: 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 257 nm;  $t_R$  = 18.4 and 21.3 min).

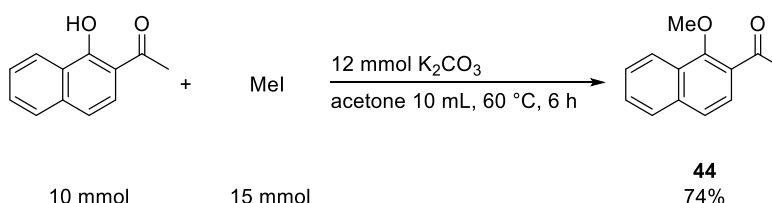




#### Arylation product **52h**

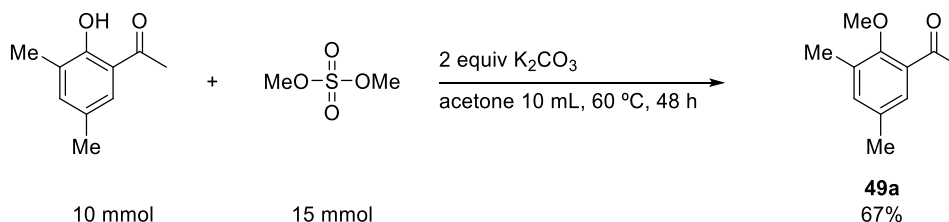
Following the General Procedure, 31.0 mg (54% yield) of arylation product **52h** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 1:1). The analytical data for **52h** are in good agreement with those reported in literature.<sup>28b</sup> Specific rotation:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -16.2$  ( $c$  1.48,  $\text{CHCl}_3$ ); The enantiomeric excess was 44% ee, determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA-3 column, column temperature: 25 °C, eluent; hexane: *i*PrOH = 95:5, flow rate: 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 257 nm;  $t_{\text{R}}$  = 11.0 and 11.9 min).

#### Preparation of 1-methoxy-2-acetonaphthone (**44**)



A 50 mL Schlenk tube was charged with 1.86 g of 1-hydroxy-2-acetonaphthone (10 mmol), 1.66 g of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12 mmol), 1 mL of MeI (15 mmol), and 10 mL of acetone. The mixture was stirred under air at 60 °C for 6 h. After the reaction, volatile materials were removed by rotary evaporation, and residue was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . Combined organic portions were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, quickly dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. Purification of the crude material by basic aluminium oxide column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded **44** in 1.47 g (74% yield) as a white solid. The analytical data for **44** are in good agreement with those reported in literature.<sup>124</sup>

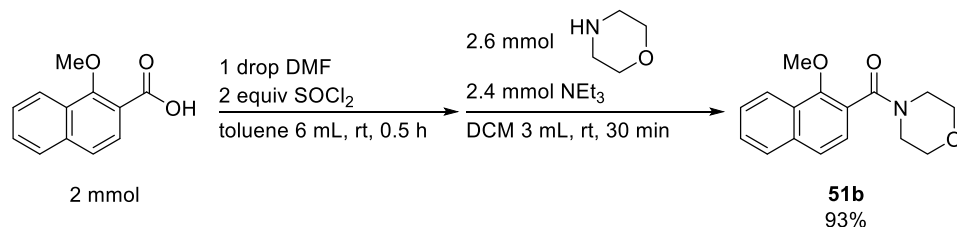
#### Preparation of 2'-methoxy-3',5'-dimethylacetophenone (**49a**)



A 50 mL round bottom flask was charged with 1.65 g of 3',5'-dimethyl-2'-hydroxy-acetophenone (10 mmol), 2.76 g of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 mmol), 1.89 g of dimethylsulphite (15 mmol, 1.42 mL), and 10 mL of acetone. The mixture was stirred at 60 °C for 48 h. After the reaction, volatile materials were

removed by rotary evaporation, aqueous solution of 2 M NaOH was then introduced to the mixture and stirred for 30 min. Solution was then extracted with Et<sub>2</sub>O three times, and combined organic portions were washed with H<sub>2</sub>O and brine, quickly dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) afforded **49a** in 1.20 g (67% yield) as a white solid: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.29 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.24 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.9, 20.6, 30.5, 61.8, 127.7, 131.7, 133.0, 133.4, 135.7, 155.5, 301.3; IR (NaCl): 2927 m, 1681 s, 1604 w, 1585 w, 1475 s, 1421 m, 1356 m, 1308 m, 1256 s, 1223 s, 1182 m, 1124 m, 1010 s, 862 w, 772 w, 620 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (DART-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> 179.1072; Found 179.1077.

#### Preparation of (1-methoxynaphthalen-2-yl)(morpholino)methanone (**51b**)



To a suspension of a naphthoic acid (1 equiv) in 6 mL toluene at rt was added SOCl<sub>2</sub> (2 equiv) slowly followed by 1 drop of DMF. The mixture was stirred at rt for 30 min. After concentration in vacuo, the residue was dissolved in 3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. After addition of 227 mg of morpholine and 242 mg of NEt<sub>3</sub>, the resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Then, the reaction mixture was quenched by H<sub>2</sub>O, extracted with AcOEt three times, and combined organic portions were washed with H<sub>2</sub>O and brine, quickly dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 1:1) afforded **51b** in 93% yield (506 mg) as a white solid. Mp 87-89 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.27-3.69 (m, 4H), 3.81-3.96 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.3, 47.5, 62.8, 66.8, 67.0, 122.4, 124.0, 124.5, 124.8, 126.5, 127.1, 127.5, 128.0, 135.2, 152.3, 168.2; IR (KBr): 3049 w, 3010 w, 2981 m, 2920 m, 2857 m, 1623 s, 1475 s, 1457 s, 1434 s, 1367 s, 1335 m, 1303 m, 1277 s, 1248 s, 1224 w, 1168 m, 1109 s, 1081 s, 1063 m, 1031 s, 976 m, 947 m, 847 m, 816 m, 754 m, 714 m, 666 w, 619 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub> 294.1106; Found 294.1117.

## 引用文献

(1)

(a) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. Efficient Catalytic Addition of Aromatic Carbon–Hydrogen Bonds to Olefins. *Nature* **1993**, *366*, 529-531. (b) Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N.; Murai, S. Catalytic Addition of Aromatic Carbon–Hydrogen Bonds to Olefins with the Aid of Ruthenium Complexes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 62-83.

(2)

(a) Kakiuchi, F.; Murai, S. Catalytic C–H/Olefin Coupling. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826-834. (b) Kakiuchi, F.; Kochi, T. Transition-Metal-Catalyzed Carbon–Carbon Bond Formation via Carbon–Hydrogen Bond Cleavage. *Synthesis* **2008**, 3013-3039. (c) Kakiuchi, F.; Kochi, T. Selective C–H Functionalizations by Electrochemical Reactions with Palladium Catalysts. *Isr. J. Chem.* **2017**, *57*, 953-963. (d) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. Ru-, Rh-, and Pd-Catalyzed C–C bond Formation Involving C–H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731-1769. (e) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. Palladium(II)-Catalyzed C–H Activation/C–C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115. (f) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. Rhodium-Catalyzed C–C Bond Formation via Heteroatom-Directed C–H Bond Activation. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624-655. (g) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169. (h) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. Beyond Directing Groups: Transition-Metal-Catalyzed C–H Activation of Simple Arenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236-10254. (i) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. Ruthenium(II)-Catalyzed C–H Bond Activation and Functionalization. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879-5918. (j) Kuninobu, Y.; Sueki, S. C–H Bond Transformations Leading to the Synthesis of Organic Functional Materials. *Synthesis* **2015**, *47*, 3823-3845. (k) Huang, Z.; Lim, H. N.; Mo, F.; Young, M. C.; Dong, G. Transition Metal-Catalyzed Ketone-Directed or Mediated C–H Functionalization. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7764-7786. (l) Zhu, R.-Y.; Farmer, M. E.; Chen, Y.-Q.; Yu, J.-Q. A Simple and Versatile Amide Directing Group for C–H Functionalizations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10578-10599. (m) Nareddy, P.; Jordan, F.; Szostak, M. Recent Developments in Ruthenium-Catalyzed C–H Arylation: Array of Mechanistic Manifolds. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5721-5745. (n) Saint-Denis, T. G.; Zhu, R. Y.; Chen, G.; Wu, Q. F.; Yu, J. Q. Enantioselective C(sp<sup>3</sup>)H bond activation by chiral transition metal catalysts. *Science* **2018**, *359*. (o) Chu, J. C. K.; Rovis, T. Complementary Strategies for Directed C(sp<sup>3</sup>)–H Functionalization: A Comparison of Transition-Metal-Catalyzed Activation, Hydrogen Atom Transfer, and Carbene/Nitrene Transfer. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 62-101. (p) Hirano, K.; Miura, M. A Lesson for Site-Selective C–H Functionalization on 2-Pyridones: Radical, Organometallic, Directing Group and Steric Controls. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 22-32. (q) Shan, C.;

Zhu, L.; Qu, L. B.; Bai, R.; Lan, Y. Mechanistic View of Ru-Catalyzed C–H Bond Activation and Functionalization: Computational Advances. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7552-7576. (r) Sambiagio, C.; Schonbauer, D.; Blieck, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnurch, M. A Comprehensive Overview of Directing Groups Applied in Metal-Catalysed C–H Functionalisation Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603-6743. (s) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. C–H Bond Functionalization: Emerging Synthetic Tools for Natural Products and Pharmaceuticals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960-9009. (t) Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J. Recent applications of C–H functionalization in complex natural product synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**.

(3)

Lochab, B.; Shukla, S.; Varma, I. K. Naturally Occurring Phenolic Sources: Monomers and Polymers. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 21712-21752.

(4)

Ricci, A. Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences; John Wiley & Sons: 2008

(5)

(a) Pedley, J. B.; Naylor, R. D.; Kirby, S. P.: *Thermochemical Data of Organic Compounds. 2nd Ed*; Chapman and Hall, 1986. (b) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. Bond Dissociation Energies of Organic Molecules. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263.

(6)

(a) Zarate, C.; van Gemmeren, M.; Somerville, R. J.; Martin, R. Phenol Derivatives: Modern Electrophiles in Cross-Coupling Reactions. *Adv. Organomet. Chem.* **2016**, *66*, 143-222. (b) Yu, D.-G.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. Exploration of New C–O Electrophiles in Cross-Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1486-1495. (c) Cornella, J.; Zarate, C.; Martin, R. Metal-Catalyzed Activation of Ethers via C–O Bond Cleavage: a New Strategy for Molecular Diversity. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8081-8097. (d) Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. Activation of "Inert" Alkenyl/Aryl C–O Bond and Its Application in Cross-Coupling Reactions. *Chem. –Eur. J.* **2011**, *17*, 1728-1759. (e) Rosen, B. M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. Nickel-Catalyzed Cross-Couplings Involving Carbon–Oxygen Bonds. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346-1416. (f) Tobisu, M.; Chatani, N. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Unreactive Phenolic Electrophiles via C–O Bond Activation. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 41. (g) Mesganaw, T.; Garg, N. K. Ni- and Fe-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Phenol Derivatives. *Org. Pro. Res. Dev.* **2013**, *17*, 29-39. (h) Yamaguchi, J.; Muto, K.; Itami, K. Recent Progress in Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19-30. (i) Han, F.-S. Transition-Metal-

Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions: a Remarkable Advance from Palladium to Nickel Catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270-5298. (j) Tobisu, M.; Chatani, N. Cross-Couplings Using Aryl Ethers via C–O Bond Activation Enabled by Nickel Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1717-1726. (k) Zeng, H.; Qiu, Z.; Dominguez-Huerta, A.; Hearne, Z.; Chen, Z.; Li, C.-J. An Adventure in Sustainable Cross-Coupling of Phenols and Derivatives via Carbon–Oxygen Bond Cleavage. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 510-519. (l) Su, B.; Cao, Z.-C.; Shi, Z.-J. Exploration of Earth-Abundant Transition Metals (Fe, Co, and Ni) as Catalysts in Unreactive Chemical Bond Activations. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 886-896. (m) Zhang, Y.-F.; Shi, Z.-J. Upgrading Cross-Coupling Reactions for Biaryl Syntheses. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 161-169.

(7)

Ouyang, K.; Hao, W.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. Transition-Metal-Catalyzed Cleavage of C–N Single Bonds. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12045-12090.

(8)

Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. Diazonium Salts as Substrates in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622-4643.

(9)

(a) Wenkert, E.; Han, A.-L.; Jenny, C.-J. Nickel-Induced Conversion of Carbon–Nitrogen into Carbon–Carbon Bonds. One-Step Transformations of Aryl, Quaternary Ammonium Salts into Alkylarenes and Biaryls. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 975-976. (b) Blakey, S. B.; MacMillan, D. W. C. The First Suzuki Cross-Couplings of Aryltrimethylammonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6046-6047. (c) Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. Room Temperature Palladium-Catalyzed Cross Coupling of Aryltrimethylammonium Triflates with Aryl Grignard Reagents. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4388-4391. (d) Xie, L.-G.; Wang, Z.-X. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Aryltrimethylammonium Iodides with Organozinc Reagents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4901-4904. (e) Zhang, H.; Hagihara, S.; Itami, K. Making Dimethylamino a Transformable Directing Group by Nickel - Catalyzed C–N Borylation. *Chem. –Eur. J.* **2015**, *21*, 16796-16800.

(10)

Saeki, T.; Son, E.-C.; Tamao, K. Boron Trifluoride Induced Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of 1-Aryltriazenes with Areneboronic Acids. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 617-619.

(11)

Fuson, R. C.; Speck, S. B. Ortho Alkylation and Arylation of Mesityl Aryl Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**,

64, 2446-2448.

(12)

Meyers, A. I.; Gabel, R.; Mihelich, E. D. Nucleophilic Aromatic Substitution on (*O*-Methoxyaryl)oxazolines. A Convenient Synthesis of *O*-Alkyl-, *O*-Alkenyl-, and *O*-Arylbenzoic Acids. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1372-1379.

(13)

Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. Nickel-Induced Conversion of Carbon–Oxygen into Carbon–Carbon bonds. One-Step Transformations of Enol ethers into Olefins and Aryl Ethers into Biaryls. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246-2247.

(14)

Dankwardt, J. W. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Grignard Reagents with Aromatic Alkyl Ethers: An Efficient Synthesis of Unsymmetrical Biaryls. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2428-2432.

(15)

(a) Ogawa, H.; Minami, H.; Ozaki, T.; Komagawa, S.; Wang, C.; Uchiyama, M. How and Why Does Ni(0) Promote Smooth Etheric C–O Bond Cleavage and C–C Bond Formation? A Theoretical Study. *Chem. –Eur. J.* **2015**, *21*, 13904-13908. (b) Yang, Z.-K.; Xu, N.-X.; Takita, R.; Muranaka, A.; Wang, C.; Uchiyama, M. Cross-Coupling Polycondensation via C–O or C–N bond Cleavage. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1587.

(16)

(a) Tobisu, M.; Shimasaki, T.; Chatani, N. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Methyl Ethers with Aryl Boronic Esters. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866-4869. (b) Tobisu, M.; Yasutome, A.; Kinuta, H.; Nakamura, K.; Chatani, N. 1,3-Dicyclohexylimidazol-2-ylidene as a Superior Ligand for the Nickel-Catalyzed Cross-Couplings of Aryl and Benzyl Methyl Ethers with Organoboron Reagents. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5572-5575. (c) Schwarzer, M. C.; Konno, R.; Hojo, T.; Ohtsuki, A.; Nakamura, K.; Yasutome, A.; Takahashi, H.; Shimasaki, T.; Tobisu, M.; Chatani, N.; Mori, S. Combined Theoretical and Experimental Studies of Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Methoxyarenes with Arylboronic Esters via C–O Bond Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10347-10358.

(17)

(a) Wang, C.; Ozaki, T.; Takita, R.; Uchiyama, M. Aryl Ether as a Negishi Coupling Partner: An Approach for Constructing C–C Bonds under Mild Conditions. *Chem. –Eur. J.* **2012**, *18*, 3482-3485. (b) Kojima, K.; Yang, Z.-K.; Wang, C.; Uchiyama, M. Ethereal C–O Bond Cleavage Mediated by Ni(0)-Ate Complex:

A DFT Study. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 862-868.

(18)

Yang, Z. K.; Wang, D. Y.; Minami, H.; Ogawa, H.; Ozaki, T.; Saito, T.; Miyamoto, K.; Wang, C.; Uchiyama, M. Cross - Coupling of Organolithium with Ethers or Aryl Ammonium Salts by C-O or C-N Bond Cleavage. *Chem. -Eur. J.* **2016**, *22*, 15693-15699.

(19)

Wang, T.-H.; Ambre, R.; Wang, Q.; Lee, W.-C.; Wang, P.-C.; Liu, Y.; Zhao, L.; Ong, T.-G. Nickel-Catalyzed Heteroarenes Cross Coupling via Tandem C-H/C-O Activation. *ACS Catal.* **2018**, 11368-11376.

(20)

(a) Tobisu, M.; Shimasaki, T.; Chatani, N. Ni(0)-Catalyzed Direct Amination of Anisoles Involving the Cleavage of Carbon-Oxygen Bonds. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 710-711. (b) Tobisu, M.; Yasutome, A.; Yamakawa, K.; Shimasaki, T.; Chatani, N. Ni(0)/NHC-Catalyzed Amination of N-heteroaryl Methyl Ethers through the Cleavage of Carbon-Oxygen Bonds. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5157-5161.

(21)

(a) Alvarez-Bercedo, P.; Martin, R. Ni-Catalyzed Reduction of Inert C-O Bonds: A New Strategy for Using Aryl Ethers as Easily Removable Directing Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17352-17353. (b) Cornella, J.; Gomez-Bengoa, E.; Martin, R. Combined Experimental and Theoretical Study on the Reductive Cleavage of Inert C-O Bonds with Silanes: Ruling out a Classical Ni(0)/Ni(II) Catalytic Couple and Evidence for Ni(I) Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1997-2009. (c) Tobisu, M.; Yamakawa, K.; Shimasaki, T.; Chatani, N. Nickel-Catalyzed Reductive Cleavage of Aryl-Oxygen Bonds in Alkoxy- and Pivaloxyarenes Using Hydrosilanes as A Mild Reducing Agent. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2946-2948. (d) Tobisu, M.; Morioka, T.; Ohtsuki, A.; Chatani, N. Nickel-Catalyzed Reductive Cleavage of Aryl Alkyl Ethers to Arenes in Absence of External Reductant. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3410-3414. (e) Sergeev, A. G.; Hartwig, J. F. Selective, Nickel-Catalyzed Hydrogenolysis of Aryl Ethers. *Science* **2011**, *332*, 439-443. (f) Igarashi, T.; Haito, A.; Chatani, N.; Tobisu, M. Nickel-Catalyzed Reductive Cleavage of Carbon-Oxygen Bonds in Anisole Derivatives Using Diisopropylaminoborane. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7475-7483.

(22)

(a) Guan, B.-T.; Xiang, S.-K.; Wu, T.; Sun, Z.-P.; Wang, B.-Q.; Zhao, K.-Q.; Shi, Z.-J. Methylation of Arenes via Ni-catalyzed Aryl C-O/F Activation. *Chem. Commun.* **2008**, 1437-1439. (b) Leiendecker, M.; Hsiao, C.-C.; Guo, L.; Alandini, N.; Rueping, M. Metal-Catalyzed dealkoxylation C<sub>aryl</sub>-C<sub>sp3</sub> Cross-

Coupling-Replacement of Aromatic Methoxy Groups of Aryl Ethers by Employing a Functionalized Nucleophile. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 12912-12915. (c) Tobisu, M.; Takahira, T.; Chatani, N. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Anisoles with Alkyl Grignard Reagents via C–O Bond Cleavage. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4352-4355. (d) Morioka, T.; Nishizawa, A.; Nakamura, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. Nickel-catalyzed Cross-coupling of Anisole Derivatives with Trimethylaluminum through the Cleavage of Carbon–Oxygen Bonds. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1729-1731. (e) Liu, X.; Hsiao, C.-C.; Kalvet, I.; Leiendecker, M.; Guo, L.; Schoenebeck, F.; Rueping, M. Lewis Acid Assisted Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Methyl Ethers by C–O Bond-Cleaving Alkylation: Prevention of Undesired  $\beta$ -Hydride Elimination. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6093-6098. (f) Tobisu, M.; Takahira, T.; Morioka, T.; Chatani, N. Nickel-Catalyzed Alkylative Cross-Coupling of Anisoles with Grignard Reagents via C–O Bond Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6711-6714. (g) Guo, L.; Liu, X.; Baumann, C.; Rueping, M. Nickel-Catalyzed Alkoxy-Alkyl Interconversion with Alkylborane Reagents through C–O Bond Activation of Aryl and Enol Ethers. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15415-15419. (h) Rasheed, S.; Rao, D. N.; Das, P. Nickel-Catalyzed C(Aryl)–O Bond Activation/Cross-Coupling Reaction of Carbazoles with Methyl Grignard: Synthesis of Ellipticine. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1499-1507.

(23)

Tobisu, M.; Takahira, T.; Ohtsuki, A.; Chatani, N. Nickel-Catalyzed Alkynylation of Anisoles via C–O Bond Cleavage. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 680-683.

(24)

Zarate, C.; Manzano, R.; Martin, R. Ipso-Borylation of Aryl Ethers via Ni-Catalyzed C–OMe Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6754-6757.

(25)

(a) Zarate, C.; Nakajima, M.; Martin, R. A Mild and Ligand-Free Ni-Catalyzed Silylation via C–OMe Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1191-1197. (b) Jain, P.; Pal, S.; Avasare, V. Ni(COD)<sub>2</sub>-Catalyzed ipso-Silylation of 2-Methoxynaphthalene: A Density Functional Theory Study. *Organometallics* **2018**, *37*, 1141-1149.

(26)

Nakamura, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. Nickel-Catalyzed Formal Homocoupling of Methoxyarenes for the Synthesis of Symmetrical Biaryls via C–O Bond Cleavage. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6142-6145.

(27)

(a) Kakiuchi, F.; Usui, M.; Ueno, S.; Chatani, N.; Murai, S. Ruthenium-Catalyzed Functionalization of Aryl



Carbon–Oxygen Bonds in Aromatic Ethers with Organoboron Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2706-2707. (b) Ueno, S.; Mizushima, E.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. Direct Observation of the Oxidative Addition of the Aryl Carbon–Oxygen Bond to a Ruthenium Complex and Consideration of the Relative Reactivity between Aryl Carbon–Oxygen and Aryl Carbon–Hydrogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16516-16517. (c) Suzuki, Y.; Yamada, K.; Watanabe, K.; Kochi, T.; Ie, Y.; Aso, Y.; Kakiuchi, F. Synthesis of Dibenzo[*h,rst*]pentaphenes and Dibenzo[*fg,qr*]pentacenes by the Chemoselective C–O Arylation of Dimethoxyanthraquinones. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3791-3794.

(28)

(a) Zhao, Y.; Snieckus, V. Beyond Directed ortho Metalation: Ru-Catalyzed C<sub>Ar</sub>–O Activation/Cross-Coupling Reaction by Amide Chelation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11224-11227. (b) Zhao, Y.; Snieckus, V. Beyond Directed ortho Metalation: Ruthenium-Catalyzed Amide-Directed C<sub>Ar</sub>–OMe Activation/Cross-Coupling Reaction of Naphthamides with Aryl Boronates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4674-4677. (c) Zhao, Y. G.; Snieckus, V. Ester-Directed Ru-Catalyzed C–O Activation/C–C Coupling Reaction of Ortho-Methoxy Naphthoates with Organoboroneopentylates. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1681-1684. (d) da Frota, L. C. R. M.; Schneider, C.; de Amorim, M. B.; da Silva, A. J. M.; Snieckus, V. Chemoselective Ruthenium-Catalyzed C–O Bond Activation: Orthogonality of Nickel- and Palladium-Catalyzed Reactions for the Synthesis of Polyaryl Fluorenones. *Synlett* **2017**, *28*, 2587-2593. (e) Zhao, Y.; Snieckus, V. Amide-Directed Ru-Catalyzed Hydrodemethoxylation of ortho-Methoxy-Benzamides and -Naphthamides: A DoM Reaction Counterpart. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2826-2830.

(29)

Wang, Z.; Zhou, Y.; Lam, W. H.; Lin, Z. DFT Studies of Ru-Catalyzed C–O versus C–H Bond Functionalization of Aryl Ethers with Organoboronates. *Organometallics* **2017**, *36*, 2354-2363.

(30)

Lau, S.; Ward, B.; Zhou, X.; White, A. J. P.; Casely, I. J.; Macgregor, S. A.; Crimmin, M. R. Mild sp<sup>2</sup>Carbon–Oxygen Bond Activation by an Isolable Ruthenium(II) Bis(dinitrogen) Complex: Experiment and Theory. *Organometallics* **2017**, *36*, 3654-3663.

(31)

van der Boom, M. E.; Liou, S.-Y.; Ben-David, Y.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. Alkyl– and Aryl–Oxygen Bond Activation in Solution by Rhodium(I), Palladium(II), and Nickel(II). Transition-Metal-Based Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6531-6541.

(32)

Fukui, M.; Shibata, Y.; Hoshino, Y.; Sugiyama, H.; Teraoka, K.; Uekusa, H.; Noguchi, K.; Tanaka, K. Rhodium(III) - Catalyzed Tandem [2+2+2] Annulation-Lactamization of Anilides with Two Alkynoates via Cleavage of Two Adjacent C-H or C-H/C-O bonds. *Chem. -Asian. J.* **2016**, *11*, 2260-2264.

(33)

(a) Cong, X.; Tang, H.; Zeng, X. Regio- and Chemoselective Kumada-Tamao-Corriu Reaction of Aryl Alkyl Ethers Catalyzed by Chromium Under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14367-14372. (b) Tang, J.; Luo, M.; Zeng, X. Chromium-Catalyzed, Regioselective Cross-Coupling of C-O Bonds by Using Organic Bromides as Reactants. *Synlett* **2017**, *28*, 2577-2580.

(34)

Chen, Z.; Liu, J.; Pei, H.; Liu, W.; Chen, Y.; Wu, J.; Li, W.; Li, Y. Directed Amination of Aryl Methyl Ethers Mediated by Ti(NMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub> at Room Temperature. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3406-3409.

(35)

Radkov, V.; Roisnel, T.; Trifonov, A.; Carpentier, J. F.; Kirillov, E. Tandem C(sp<sup>2</sup>)-OMe Activation/C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) Coupling in Early Transition-Metal Complexes: Aromatic C-O Activation beyond Late Transition Metals. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4350-4353.

(36)

Akiyama, F.; Miyazaki, H.; Kaneda, K.; Teranishi, S.; Fujiwara, Y.; Abe, M.; Taniguchi, H. Arylation and Alkylation of Olefins by Arylamines or Hydrazines via the Carbon-Nitrogen Bond Cleavage in the Presence of Palladium(II) Salts. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2359-2361.

(37)

(a) Ueno, S.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. Ruthenium-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Formation via the Cleavage of an Unreactive Aryl Carbon-Nitrogen Bond in Aniline Derivatives with Organoboronates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6098-6099. (b) Koreeda, T.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Cleavage of C-N Bonds in Aniline Derivatives on a Ruthenium Center and Its Relevance to Catalytic C-C Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7238-7239. (c) Koreeda, T.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Substituent Effects on Stoichiometric and Catalytic Cleavage of Carbon-Nitrogen Bonds in Aniline Derivatives by Ruthenium-Phosphine Complexes. *Organometallics* **2013**, *32*, 682-690. (d) Koreeda, T.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Ruthenium-Catalyzed Reductive Deamination and Tandem Alkylation of Aniline Derivatives. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *741*, 148-152.

(38)

Zhao, Y.; Snieckus, V. Beyond Directed Ortho Metalation: Ruthenium-Catalyzed Amide-Directed C<sub>Ar</sub>–N Activation/C–C Coupling Reaction of Anthranilamides with Organoboronates. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3200-3203.

(39)

Cong, X.; Fan, F.; Ma, P.; Luo, M.; Chen, H.; Zeng, X. Low-Valent, High-Spin Chromium-Catalyzed Cleavage of Aromatic Carbon–Nitrogen Bonds at Room Temperature: A Combined Experimental and Theoretical Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15182-15190.

(40)

(a) Tobisu, M.; Nakamura, K.; Chatani, N. Nickel-Catalyzed Reductive and Borylative Cleavage of Aromatic Carbon–Nitrogen Bonds in N-Aryl Amides and Carbamates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5587-5590. (b) Cao, Z.-C.; Li, X.-L.; Luo, Q.-Y.; Fang, H.; Shi, Z.-J. Direct Borylation of Tertiary Anilines via C–N Bond Activation. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1995-1998. (c) Cao, Z. C.; Xie, S. J.; Fang, H.; Shi, Z. J. Ni-Catalyzed Cross-Coupling of Dimethyl Aryl Amines with Arylboronic Esters under Reductive Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13575-13579.

(41)

(a) Zhao, F.; Zhang, Y.-F.; Wen, J.; Yu, D.-G.; Wei, J.-B.; Xi, Z.; Shi, Z.-J. Programmed Selective sp<sup>2</sup> C–O Bond Activation toward Multiarylated Benzenes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3230-3233. (b) Guo, L.; Hsiao, C.-C.; Yue, H.; Liu, X.; Rueping, M. Nickel-Catalyzed Csp<sup>2</sup>–Csp<sup>3</sup> Cross-Coupling via C–O Bond Activation. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4438-4442.

(42)

Miyake, M. Master Thesis, Keio Univ. Kanagawa, Japan, 2017.

(43)

(a) Ruan, J.; Xiao, J. From  $\alpha$ -Arylation of Olefins to Acylation with Aldehydes: A Journey in Regiocontrol of the Heck Reaction. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 614-626. (b) Mc Cartney, D.; Guiry, P. J. The asymmetric Heck and related reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122-5150. (c) Amatore, C.; Jutand, A. Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321. (d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

(44)

(a) Moritanl, I.; Fujiwara, Y. Aromatic Substitution of Styrene-Palladium Chloride Complex. *Tetrahedron*

*Lett.* **1967**, 8, 1119-1122. (b) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. Aromatic Substitution of Olefins. VI. Arylation of Olefins with Palladium(II) Acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7166-7169. (c) Miura, M.; Tsuda, T.; Satoh, T.; Nomura, M. Palladium-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of 2-Phenylphenols with Alkenes. *Chem. Lett.* **1997**, 26, 1103-1104. (d) Kakiuchi, F.; Yamamoto, Y.; Chatani, N.; Murai, S. Catalytic Addition of Aromatic C–H Bonds to Acetylenes. *Chem. Lett.* **1995**, 681-682. (e) Kakiuchi, F.; Uetsuhara, T.; Tanaka, Y.; Chatani, N.; Murai, S. Ruthenium-Catalyzed Addition of Olefinic C–H Bonds in Conjugate Enones to Acetylenes to give Conjugate Dienones. *J. Mol. Cat. A.* **2002**, 182, 511-514. (f) Chatani, N.; Yorimitsu, S.; Asaumi, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S. Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>-Catalyzed C–H/CO/Olefin Coupling of *N*-Pyridylindolines. Direct Carbonylation at a C–H Bond Delta to the Pyridine Nitrogen. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7557-7560. (g) Kakiuchi, F.; Sato, T.; Yamauchi, M.; Chatani, N.; Murai, S. Ruthenium-Catalyzed Coupling of Aromatic Carbon–Hydrogen Bonds in Aromatic Imidates with Olefins. *Chem. Lett.* **1999**, 19-20. (h) Matsuura, Y.; Tamura, M.; Kochi, T.; Sato, M.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. The Ru(cod)(cot)-Catalyzed Alkenylation of Aromatic C–H Bonds with Alkenyl Acetates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9858-9859. (i) Ogiwara, Y.; Tamura, M.; Kochi, T.; Matsuura, Y.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. Ruthenium-Catalyzed Ortho-Selective C–H Alkenylation of Aromatic Compounds with Alkenyl Esters and Ethers. *Organometallics* **2014**, 33, 402-420. (j) Ogiwara, Y.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Ruthenium-Catalyzed Ortho-Selective Aromatic C–H Alkenylation with Alkenyl Carbonates. *Chem. Lett.* **2014**, 43, 667-669. (k) Ueno, S.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. Regioselective Alkenylation of Aromatic Ketones with Alkenylboronates Using a RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Catalyst via Carbon–Hydrogen Bond Cleavage. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3600-3602. (l) Ueno, S.; Kochi, T.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. Unique Effect of Coordination of an Alkene Moiety in Products on Ruthenium-Catalyzed Chemoselective C–H Alkenylation. *Org. Lett.* **2009**, 11, 855-858.

(45)

Matsubara, R.; Jamison, T. F. Nickel-Catalyzed Allylic Substitution of Simple Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6880-6881.

(46)

Harris, M. R.; Konev, M. O.; Jarvo, E. R. Enantiospecific Intramolecular Heck Reactions of Secondary Benzylic Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7825-7828.

(47)

(a) Fitton, P.; Rick, E. A. The Addition of Aryl Halides to Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287-291. (b) Fauvarque, J.-F.; Pflüger, F.; Troupel, M. Kinetics of Oxidative Addition of Zerovalent Palladium to Aromatic Iodides. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 208, 419-427. (c)

Jutand, A.; Mosleh, A. Rate and Mechanism of Oxidative Addition of Aryl Triflates to Zerovalent Palladium Complexes. Evidence for the Formation of Cationic ( $\sigma$ -Aryl)palladium Complexes. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810-1817. (d) Littke, A. F.; Fu, G. C. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211. (e) Lewis, A. K. d. K.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N.; Billingham, N. C.; Hitchcock, P. B.; Leonard, J. Synthetic, Structural, and Mechanistic Studies on the Oxidative Addition of Aromatic Chlorides to a Palladium (N-Heterocyclic Carbene) Complex: Relevance to Catalytic Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10066-10073. (f) Lam, K. C.; Marder, T. B.; Lin, Z. DFT Studies on the Effect of the Nature of the Aryl Halide Y-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X on the Mechanism of Its Oxidative Addition to Pd<sup>0</sup>L versus Pd<sup>0</sup>L<sub>2</sub>. *Organometallics* **2007**, *26*, 758-760. (g) Amatore, C.; Godin, B.; Jutand, A.; Ferber, B.; Top, S.; Jaouen, G. Comparative Oxidative Addition of Transition-Metal Iodocyclopentadienyl Complexes ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-I)ML<sub>n</sub> (M = Re, Mn, Fe) with a Palladium(0) Complex: Relevance to the Efficiency of Catalytic Reactions. *Organometallics* **2007**, *26*, 3887-3890.

(48)

(a) Zenkina, O. V.; Karton, A.; Shimon, L. J. W.; Martin, J. M. L.; van der Boom, M. E. A Coordination Controlled Aryl-Halide Oxidative Addition to Platinum. *Chem. -Eur. J.* **2009**, *15*, 10025-10028. (b) Cornella, J.; Martin, R. Ni-Catalyzed Stereoselective Arylation of Inert C-O bonds at Low Temperatures. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6298-6301.

(49)

(a) Bordwell, F. G.; McCallum, R. J.; Olmstead, W. N. Acidities and Hydrogen Bonding of Phenols in Dimethyl Sulfoxide. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1424-1427. (b) Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. Acidities of Water and Simple Alcohols in Dimethyl Sulfoxide Solution. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295-3299. (c) Bordwell, F. G. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463. (d) Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. Acidities of Carbon and Nitrogen Acids: the Aromaticity of the Cyclopentadienyl Anion. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632-635.

(50)

Hiroshima, S.; Matsumura, D.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Control of Product Selectivity by a Styrene Additive in Ruthenium-Catalyzed C-H Arylation. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5318-5321.

(51)

Keylor, M. H.; Matsuura, B. S.; Stephenson, C. R. J. Chemistry and Biology of Resveratrol-Derived Natural Products. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8976-9027.

(52)

(a) Snyder, S. A.; Breazzano, S. P.; Ross, A. G.; Lin, Y.; Zografos, A. L. Total Synthesis of Diverse Carbogenic Complexity within the Resveratrol Class from a Common Building Block. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1753-1765. (b) Snyder, S. A.; Gollner, A.; Chiriac, M. I. Regioselective Reactions for Programmable Resveratrol Oligomer Synthesis. *Nature* **2011**, *474*, 461-466. (c) Snyder, S. A.; Thomas, S. B.; Mayer, A. C.; Breazzano, S. P. Total Syntheses of Hopeanol and Hopeahainol A Empowered by a Chiral Bronsted Acid Induced Pinacol Rearrangement. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4080-4084. (d) Snyder, S. A.; Zografos, A. L.; Lin, Y. Total Synthesis of Resveratrol-Based Natural Products: A Chemoselective Solution. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8186-8191. (e) Snyder, S. A.; Wright, N. E.; Pflueger, J. J.; Breazzano, S. P. Total Syntheses of Heimiol A, Hopeahainol D, and Constrained Analogues. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8629-8633. (f) Snyder, S. A.; Sherwood, T. C.; Ross, A. G. Total Syntheses of Dalesconol A and B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5146-5150. (g) Snyder, S. A.; Brill, Z. G. Structural Revision and Total Synthesis of Caraphenol B and C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5524-5527. (h) Wright, N. E.; Snyder, S. A. 9-Membered Carbocycle Formation: Development of Distinct Friedel–Crafts Cyclizations and Application to a Scalable Total Synthesis of (±)-Caraphenol A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3409-3413. (i) Jepsen, T. H.; Thomas, S. B.; Lin, Y.; Stathakis, C. I.; de Miguel, I.; Snyder, S. A. Harnessing Quinone Methides: Total Synthesis of (±)-Vaticanol A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6747-6751.

(53)

(a) Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. Palladium-Catalyzed Regioselective Mono- and Diarylation Reactions of 2-Phenylphenols and Naphthols with Aryl Halides. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740-1742. (b) Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Huang, C.; Gevorgyan, V. PyDipSi: a General and Easily Modifiable/Traceless Si-Tethered Directing Group for C–H Acyloxylation of Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8270-8272. (c) Gulevich, A. V.; Melkonyan, F. S.; Sarkar, D.; Gevorgyan, V. Double-Fold C–H Oxygenation of Arenes Using PyrDipSi: a General and Efficient Traceless/Modifiable Silicon-Tethered Directing Group. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5528-5531. (d) Hu, R.-B.; Zhang, H.; Zhang, X.-Y.; Yang, S.-D. Palladium-catalyzed P(O)R<sub>2</sub> Directed C–H Arylation to Synthesize Electron-Rich Polyaromatic Monophosphorus Ligands. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2193-2195. (e) Patureau, F. W.; Glorius, F. Rh Catalyzed Olefination and Vinylation of Unactivated Acetanilides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9982-9983. (f) Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. Pd-Catalyzed Oxidative ortho-C–H Borylation of Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134-137. (g) Xiao, B.; Li, Y.-M.; Liu, Z.-J.; Yang, H.-Y.; Fu, Y. Palladium-Catalyzed Monoselective C–H Borylation of Acetanilides under Acidic Conditions. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4854-4856. (h) Zhao, X.; Yeung, C. S.; Dong, V. M. Palladium-Catalyzed Ortho-Arylation of O-Phenylcarbamates with Simple Arenes and Sodium Persulfate. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837-5844. (i) Dastbaravardeh, N.; Toba, T.; Farmer, M. E.; Yu, J.-Q. Monoselective o-C–H Functionalizations of Mandelic Acid and α-Phenylglycine. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9877-9884. (j) Zhang, S.-Y.; Li, Q.;

He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. Pd-Catalyzed Monoselective ortho-C–H Alkylation of N-Quinolyl Benzamides: Evidence for Stereoretentive Coupling of Secondary Alkyl Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 531-539.

(54)

(a) Ackermann, L. Phosphine Oxides as Preligands in Ruthenium-Catalyzed Arylations via C–H Bond Functionalization Using Aryl Chlorides. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123-3125. (b) Oi, S.; Ogino, Y.; Fukita, S.; Inoue, Y. Ruthenium Complex Catalyzed Direct Ortho Arylation and Alkenylation of Aromatic Imines with Organic Halides. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1783-1785. (c) Oi, S.; Aizawa, E.; Ogino, Y.; Inoue, Y. Ortho-Selective Direct Cross-Coupling Reaction of 2-Aryloxazolines and 2-Arylimidazolines with Aryl and Alkenyl Halides Catalyzed by Ruthenium Complexes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113-3119. (d) Huang, C.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. The Pyridyldiisopropylsilyl Group: A Masked Functionality and Directing Group for Monoselective ortho-Acyloxylation and ortho-Halogenation Reactions of Arenes. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1285-1305. (e) Wasa, M.; Worrell, B. T.; Yu, J.-Q. Pd<sup>0</sup>/PR<sub>3</sub>-Catalyzed Arylation of Nicotinic and Isonicotinic Acid Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1275-1277. (f) Shuichi, O.; Hiromi, S.; Raito, F.; Yoshio, I. Ortho-selective Arylation of Arylazoles with Aryl Bromides Catalyzed by Ruthenium Complexes. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 994-995. (g) Seki, M.; Nagahama, M. Synthesis of Angiotensin II Receptor Blockers by Means of a Catalytic System for C–H Activation. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10198-10206.

(55)

(a) Ackermann, L.; Althammer, A.; Born, R. Catalytic Arylation Reactions by C–H Bond Activation with Aryl Tosylates. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619-2622. (b) Oi, S.; Fukita, S.; Hirata, N.; Watanuki, N.; Miyano, S.; Inoue, Y. Ruthenium Complex-Catalyzed Direct ortho Arylation and Alkenylation of 2-Arylpyridines with Organic Halides. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579-2581. (c) Gurbuz, N.; Ozdemir, I.; Cetinkaya, B. Selective Palladium-Catalyzed Arylation(s) of Benzaldehyde Derivatives by *N*-heterocarbene Ligands. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2273-2277.

(56)

(a) Garcia-Rubia, A.; Gomez Arrayas, R.; Carretero, J. C. Palladium(II)-catalyzed regioselective direct C2 alkenylation of indoles and pyrroles assisted by the *N*-(2-pyridyl)sulfonyl protecting group. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511-6515. (b) Zhang, X. S.; Zhu, Q. L.; Zhang, Y. F.; Li, Y. B.; Shi, Z. J. Controllable Mono - /Dialkenylation of Benzyl Thioethers through Rh - Catalyzed Aryl C–H Activation. *Chem. -Eur. J.* **2013**, *19*, 11898-11903.

(57)

Kakiuchi, F.; Matsuura, Y.; Kan, S.; Chatani, N. A  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ -Catalyzed Regioselective Arylation of Aromatic Ketones with Arylboronates via Carbon–Hydrogen Bond Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936-5945.

(58)

Kawamoto, K.; Kochi, T.; Sato, M.; Mizushima, E.; Kakiuchi, F. Ruthenium-Catalyzed Arylation of Fluorinated Aromatic Ketones via Ortho-Selective Carbon–Fluorine Bond Cleavage. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5888-5890.

(59)

Ogiwara, Y.; Miyake, M.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Syntheses of  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PAr}_3)_3$  and  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PAr}_3)_3$  Containing Various Triarylphosphines and Their Use for Arylation of Sterically Congested Aromatic C–H Bonds. *Organometallics* **2017**, *36*, 159-164.

(60)

Huang, D.; Koren, P. R.; Folting, K.; Davidson, E. R.; Caulton, K. G. Facile and Reversible Cleavage of C–F Bonds. Contrasting Thermodynamic Selectivity for  $\text{Ru-CF}_2\text{H}$  vs  $\text{F-Os:CFH}$ . *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8916-8931.

(61)

Heyn, R. H.; Macgregor, S. A.; Nadasdi, T. T.; Ogasawara, M.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. Is  $\pi$ -donation the only way? Unprecedented unsaturated  $\text{Ru(II)}$  species devoid of  $\pi$ -donor ligands. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *259*, 5-26.

(62)

(a) Poulton, J. T.; Sigalas, M. P.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. Modulation of reactivity and stereochemistry of substrate binding by the group X in  $\text{RuHX}(\text{CO})(\text{P-tert-Bu}_2\text{Me})_2$ . *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5490-5501.  
(b) Mezzetti, A.; Becker, C. Swimming against the Stream? A Discussion of the Bonding in  $d_6$  and  $d_8$  Fluoro Complexes and Its Consequences for Catalytic Applications. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2686-2703.

(63)

(a) Decouzon, M.; Ertl, P.; Exner, O.; Gal, J. F.; Maria, P. C. Concepts of Sterically Hindered Resonance and Buttredding Effect: Gas-Phase Acidities of Methyl-Substituted Benzoic Acids and Basicities of Their Methyl Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12071-12078. (b) Decouzon, M.; Exner, O.; Gal, J.-F.; Maria, P.-C. Non-Classical Buttredding Effect: Gas-Phase Ionization of Some Methyl-Substituted Benzoic Acids. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 475-479. (c) Sonoda, M.; Kakiuchi, F.; Chatani, N.; Murai, S.



Ruthenium-Catalyzed Addition of Carbon–Hydrogen Bonds in Aromatic Ketones to Olefins. The Effect of Various Substituents at The Aromatic Ring. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 3117-3128.

(64)

Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Editors: *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; John Wiley & Sons Ltd., 2012.

(65)

Brown, T. L.; Lee, K. J. Ligand Steric Properties. *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *128*, 89-116.

(66)

Kitazawa, K.; Kotani, M.; Kochi, T.; Langeloth, M.; Kakiuchi, F. RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Catalyzed Arylation of Aromatic Esters Using Arylboronates via C–H Bond Cleavages. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1163-1167.

(67)

Hiraki, K.; Kira, S.-i.; Kawano, H. Formation of Di- and Tricarbonylruthenium(0) Species from [RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] via Decarbonylation of Methyl Benzoates: X-Ray Crystal Structures of [Ru(CO)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] and [Ru(O<sub>2</sub>)(CO)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1583-1592.

(68)

Handbook of Toxic Fungal Metabolites; Cole, R. J., Cox, R. H., Eds.; Academic Press: New York, 1981; p 614-645.

(69)

Demuner, A. J.; Barbosa, L. C. A.; Miranda, A. C. M.; Geraldo, G. C.; da Silva, C. M.; Giberti, S.; Bertazzini, M.; Forlani, G. The Fungal Phytotoxin Alternariol 9-Methyl Ether and Some of Its Synthetic Analogues Inhibit the Photosynthetic Electron Transport Chain. *J. Nat. Pro.* **2013**, *76*, 2234-2245.

(70)

Tanahashi, T.; Takenaka, Y.; Nagakura, N.; Hamada, N. 6*H*-Dibenzo[*b,d*]pyran-6-one Derivatives from the Cultured Lichen Mycobionts of *Graphis* spp. and Their Biosynthetic Origin. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 71-75.

(71)

Rosett, T.; Sankhala, R. H.; Stickings, C. E.; Taylor, M. E. U.; Thomas, R. Biochemistry of Microo-

Organisms. 103. Metabolites of *Alternaria Tenuis* Auct.: Culture Filtrate Products. *Biochem. J.* **1957**, *67*, 390-400.

(72)

Thomas, R. Studies in The Biosynthesis of Fungal Metabolites. 4. Alternariol Monomethyl Ether and Its Relation to other Phenolic Metabolites of *Alternaria Tenuis*. *Biochem. J.* **1961**, *80*, 234-240.

(73)

Pero, R. W.; Harvan, D.; Blois, M. C. Isolation of the Toxin, Altenuisol, from the Fungus, *Alternariatenuis* Auct. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 945-948.

(74)

Pero, R. W.; Posner, H.; Blois, M.; Harvan, D.; Spalding, J. W. Toxicity of Metabolites Produced by the "Alternaria". *Environ. Health Perspect.* **1973**, *4*, 87-94.

(75)

Nemecek, G.; Cudaj, J.; Podlech, J. Revision of the Structure and Total Synthesis of Altenuisol. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3863-3870.

(76)

Thomas, R.; Nemecek, G.; Podlech, J. Structure Confirmation of Altertenuol. *Natural Product Research* **2013**, *27*, 2053-2054.

(77)

(a) Kuramochi, K.; Fukudome, K.; Kuriyama, I.; Takeuchi, T.; Sato, Y.; Kamisuki, S.; Tsubaki, K.; Sugawara, F.; Yoshida, H.; Mizushina, Y. Synthesis and structure–activity relationships of dehydroaltenuis derivatives as selective DNA polymerase  $\alpha$  inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7227-7238. (b) Matsukihira, T.; Saga, S.; Horino, Y.; Abe, H. Regioselectivity of the Palladium-Mediated Intramolecular Coupling Reaction of Highly Oxygenated Phenyl Benzoate Derivatives and Application to the Synthesis of Altertenuol. *Heterocycles* **2014**, *89*, 59-68.

(78)

Wang, Y.; Gulevich, A. V.; Gevorgyan, V. General and Practical Carboxyl-Group-Directed Remote C–H Oxygenation Reactions of Arenes. *Chem. –Eur. J.* **2013**, *19*, 15836-15840.

(79)

(a) Tolman, C. A. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348. (b) Mayer, H. A.; Kaska, W. C. Stereochemical Control of Transition Metal Complexes by Polyphosphine Ligands. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1239-1272. (c) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. Ligand Bite Angle Effects in Metal-catalyzed C–C Bond Formation. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2770.

(80)

Saito, K.; Kanai, M. Synthesis of a New Oseltamivir Derivative through Late-Stage Catalytic C–H Functionalization. *Heterocycles* **2012**, *86*, 1565-1574.

(81)

(a) Tokoro, Y.; Sugita, K.; Fukuzawa, S.-i. Synthesis of Silaphenalenenes by Ruthenium-Catalyzed Annulation between 1-Naphthylsilanes and Internal Alkynes through C–H Bond Cleavage. *Chem. –Eur. J.* **2015**, *21*, 13229-13232. (b) Morita, T.; Akita, M.; Satoh, T.; Kakiuchi, F.; Miura, M. Ruthenium-Catalyzed Cross-Coupling of Maleimides with Alkenes. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4598-4601. (c) Koseki, Y.; Kitazawa, K.; Miyake, M.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Ruthenium-Catalyzed Ortho C–H Arylation of Aromatic Nitriles with Arylboronates and Observation of Partial Para Arylation. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6503-6510.

(82)

(a) Martinez, R.; Chevalier, R.; Darses, S.; Genet, J.-P. A Versatile Ruthenium Catalyst for C–C Bond Formation by C–H Bond Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8232-8235. (b) Martinez, R.; Simon, M.-O.; Chevalier, R.; Pautigny, C.; Genet, J.-P.; Darses, S. C–C Bond Formation via C–H Bond Activation Using an in Situ-Generated Ruthenium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7887-7895. (c) Martinez, R.; Genet, J.-P.; Darses, S. Anti-Markovnikov Hydroarylation of Styrenes Catalyzed by An In Situ Generated Ruthenium Complex. *Chem. Commun.* **2008**, 3855-3857. (d) Simon, M.-O.; Martinez, R.; Genet, J.-P.; Darses, S. C–C Bond Formation via C–H Bond Activation Under Protic Conditions: On the Role of Phosphane Ligand and Cosolvent. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 208-210. (e) Simon, M.-O.; Darses, S. Selective Direct Heterocoupling of Alkenes Catalyzed by in Situ Generated Ruthenium Complexes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9981-9985.

(83)

Simon, M.-O.; Genet, J.-P.; Darses, S. Ruthenium Chloride as an Efficient Catalytic Precursor for Hydroarylation Reactions via C–H bond Activation. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3038-3041.

(84)

Kakiuchi, F.; Kochi, T.; Mizushima, E.; Murai, S. Room-Temperature Regioselective C-H/Olefin Coupling

of Aromatic Ketones Using an Activated Ruthenium Catalyst with a Carbonyl Ligand and Structural Elucidation of Key Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17741-17750.

(85)

(a) Esteruelas, M. A.; Werner, H. Five- and Six-Coordinate Hydrido(carbonyl)-Ruthenium(II) and -Osmium(II) Complexes Containing Triisopropylphosphine as Ligand. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *303*, 221-231. (b) Martin, P.; McManus, N. T.; Rempel, G. L. A detailed study of the hydrogenation of nitrile-butadiene rubber and other substrates catalyzed by Ru(II) complexes. *J. Mol. Cat. A.* **1997**, *126*, 115-131. (c) Huang, D.; Folting, K.; Caulton, K. G. Reactivity of RuCl<sub>2</sub>(CO)(PtBu<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub> toward H<sub>2</sub> and Brønsted Acids: Aggregation Triggered by Protonation and Phosphine Loss. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7035-7040.

(86)

(a) Tang, W.; Zhang, X. New Chiral Phosphorus Ligands for Enantioselective Hydrogenation. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3070. (b) Li, Y.-M.; Kwong, F.-Y.; Yu, W.-Y.; Chan, A. S. C. Recent Advances in Developing New Axially Chiral Phosphine Ligands for Asymmetric Catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2119-2144. (c) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. Chiral Diphosphine and Monodentate Phosphorus Ligands on a Spiro Scaffold for Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581-593. (d) Canac, Y.; Chauvin, R. Atropochiral C,X- and C,C-Chelating Carbon Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 2325-2335. (e) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. Complete Field Guide to Asymmetric BINOL-Phosphate Derived Brønsted Acid and Metal Catalysis: History and Classification by Mode of Activation; Brønsted Acidity, Hydrogen Bonding, Ion Pairing, and Metal Phosphates. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153.

(87)

(a) Kozłowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. Total Synthesis of Chiral Biaryl Natural Products by Asymmetric Biaryl Coupling. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193-3207. (b) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. Atroposelective Total Synthesis of Axially Chiral Biaryl Natural Products. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563-639. (c) Zask, A.; Murphy, J.; Ellestad, G. A. Biological Stereoselectivity of Atropisomeric Natural Products and Drugs. *Chirality* **2013**, *25*, 265-274. (d) Smyth, J. E.; Butler, N. M.; Keller, P. A. A Twist of Nature – the Significance of Atropisomers in Biological Systems. *Natural Product Reports* **2015**, *32*, 1562-1583.

(88)

(a) Clayden, J.; Moran, W. J.; Edwards, P. J.; LaPlante, S. R. The Challenge of Atropisomerism in Drug Discovery. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398-6401. (b) LaPlante, S. R.; Fader, L. D.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P. F.; Edwards, P. J. Assessing Atropisomer Axial

Chirality in Drug Discovery and Development. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005-7022. (c) Glunz, P. W. Recent Encounters with Atropisomerism in Drug Discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 53-60.

(89)

(a) Bringmann, G.; Menche, D. Stereoselective Total Synthesis of Axially Chiral Natural Products via Biaryl Lactones. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624. (b) Kočovský, P.; Vyskočil, Š.; Smrčina, M. Non-Symmetrically Substituted 1,1'-Binaphthyls in Enantioselective Catalysis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213-3246. (c) Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427. (d) Baudoin, O. The Asymmetric Suzuki Coupling Route to Axially Chiral Biaryls. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4223-4229. (e) Tanaka, K. Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective [2+2+2] Cycloadditions for the Synthesis of Axially Chiral Biaryls. *Chem. -Asian. J.* **2009**, *4*, 508-518. (f) Wencel-Delord, J.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Colobert, F. Recent Advances and New Concepts for the Synthesis of Axially Stereoenriched Biaryls. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418-3430. (g) Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sibi, M. P.; Sivaguru, J. Nonbiaryl and Heterobiaryl Atropisomers: Molecular Templates with Promise for Atroposelective Chemical Transformations. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239-11300. (h) Wang, Y.-B.; Tan, B. Construction of Axially Chiral Compounds via Asymmetric Organocatalysis. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534-547. (i) Zilate, B.; Castrogiovanni, A.; Sparr, C. Catalyst-Controlled Stereoselective Synthesis of Atropisomers. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2981-2988.

(90)

Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. Asymmetric Synthesis Catalyzed by Chiral Ferrocenylphosphine-Transition-Metal Complexes. 6. Practical Asymmetric Synthesis of 1,1'-Binaphthyls via Asymmetric Cross-Coupling with a Chiral [(Alkoxyalkyl)Ferrocenyl]Monophosphine/Nickel Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153-8156.

(91)

(a) Yin, J.; Buchwald, S. L. A Catalytic Asymmetric Suzuki Coupling for the Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052. (b) Shen, X.; Jones, G. O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Biaryls by the Pd-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reaction: Substrate Scope and Quantum Mechanical Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278-11287.

(92)

(a) Yamaguchi, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. Hindered biaryls by C-H coupling: Bisoxazoline-Pd Catalysis Leading to Enantioselective C-H Coupling. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165-2169. (b) Yamaguchi,

K.; Kondo, H.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Aromatic C–H Coupling with Hindered Arylboronic Acids by Pd/Fe Dual Catalysts. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3753-3757. (c) Nishimoto, Y.; Kondo, H.; Yamaguchi, K.; Yokogawa, D.; Yamaguchi, J.; Itami, K.; Irle, S. Theoretical Elucidation of Potential Enantioselectivity in a Pd-Catalyzed Aromatic C–H Coupling Reaction. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4900-4906. (d) Newton, C. G.; Braconi, E.; Kuziola, J.; Wodrich, M. D.; Cramer, N. Axially Chiral Dibenazepinones by a Palladium(0)-Catalyzed Atropo-enantioselective C–H Arylation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 11040-11044.

(93)

(a) Wilson, J. M.; Cram, D. J. Chiral Leaving Groups Induce Asymmetry in Syntheses of Binaphthyls in Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881-884. (b) Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J. An Enantioselective Synthesis of 2,2',6-Trisubstituted Biphenyls. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682-685. (c) Hattori, T.; Koike, N.; Okaishi, Y.; Miyano, S. Highly Stereospecific Conversion of Planar Chirality of a Cyclophane into Axial Chirality of Binaphthyls. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2057-2060.

(94)

Hayashi, T. Chiral Monodentate Phosphine Ligand MOP for Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354-362.

(95)

Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; de Vries, J. G. Asymmetric Hydrogenation Using Monodentate Phosphoramidite Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267-1277.

(96)

Henry, C. E.; Xu, Q.; Fan, Y. C.; Martin, T. J.; Belding, L.; Dudding, T.; Kwon, O. Hydroxyproline-Derived Pseudoenantiomeric [2.2.1] Bicyclic Phosphines: Asymmetric Synthesis of (+)- and (–)-Pyrrolines. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11890-11893.

(97)

Chen, W.; Mbafor, W.; Roberts, S. M.; Whittall, J. Ferrocene-Based Aminophosphine Ligands in the Ru(II)-Catalysed Asymmetric Hydrogenation of Ketones: Assessment of the Relative Importance of Planar Versus Carbon-Centred Chirality. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1161-1164.

(98)

Saha, B.; RajanBabu, T. V. Syntheses and Applications of 2-Phosphino-2'-alkoxy-1,1'-binaphthyl Ligands.

Development of a Working Model for Asymmetric Induction in Hydrovinylation Reactions. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2357-2363.

(99)

Cao, Z.; Liu, Y.; Liu, Z.; Feng, X.; Zhuang, M.; Du, H. Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Indoles and Pyrroles by Chiral Alkene-Phosphine Ligands. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2164-2167.

(100)

Defieber, C.; Ariger, M. A.; Moriel, P.; Carreira, E. M. Iridium-Catalyzed Synthesis of Primary Allylic Amines from Allylic Alcohols: Sulfamic Acid as Ammonia Equivalent. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139-3143.

(101)

(a) Liu, J.; Hu, K.-F.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B. Organopromoted Selectivity-Switchable Synthesis of Polyketones. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5593-5596. (b) Tang, W.; Patel, N. D.; Xu, G.; Xu, X.; Savoie, J.; Ma, S.; Hao, M. H.; Keshipeddy, S.; Capacci, A. G.; Wei, X.; Zhang, Y.; Gao, J. J.; Li, W.; Rodriguez, S.; Lu, B. Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. Efficient chiral monophosphorus ligands for asymmetric Suzuki-Miyaura coupling reactions. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2258-2261.

(102)

Marciniec, B.; Pietraszuk, C. Silylation of Styrene with Vinylsilanes Catalyzed by  $\text{RuCl}(\text{SiR}_3)(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  and  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ . *Organometallics* **1997**, *16*, 4320-4326.

(103)

Robinson, S. D.; Uttley, M. F. Complexes of the Platinum Metals. Part II. Carboxylato(triphenylphosphine) Derivatives of Ruthenium, Osmium, Rhodium, and Iridium. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 1912-1920.

(104)

Dückert, H.; Khedkar, V.; Waldmann, H.; Kumar, K. Lewis Base Catalyzed [4+2] Annulation of Electron-Deficient Chromone-Derived Heterodienes and Acetylenes. *Chem. –Eur. J.* **2011**, *17*, 5130-5137.

(105)

Song, L. X.; Wang, H. M.; Guo, X. Q.; Bai, L. A Comparative Study on the Binding Behaviors of  $\beta$ -Cyclodextrin and Its Two Derivatives to Four Fanlike Organic Guests. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8305-8316.

(106)

Mondal, M.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. A Facile Phenol-Driven Intramolecular Diastereoselective Thermal/Base-Catalyzed Dipolar [2 + 2] Annulation Reactions: An Easy Access to Complex Bioactive Natural and Unnatural Benzopyran Congeners. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2068-2076.

(107)

Palmer, R. A.; Potter, B. S.; Lisgarten, J. N.; Fenn, R. H.; Mason, S. A.; Mills, O. S.; Robinson, P. M.; Watt, C. I. F. X-ray and Neutron Structure of 1,8-(3,6,9-Trioxaundecane-1,11-diylidioxy)-9,10-dihydro-10,10-dimethylanthracene-9-ol (P326); Some Pitfalls of Automatic Data Collection. *Acta Cryst.* **2001**, *B57*, 339-345.

(108)

Buck, E.; Song, Z. J.; Tschaen, D.; Dormer, P. G.; Volante, R. P.; Reider, P. J. Ullmann Diaryl Ether Synthesis: Rate Acceleration by 2,2,6,6-Tetramethylheptane-3,5-dione. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1623-1626.

(109)

Morgan, D. L.; Martinez-Castro, N.; Storey, R. F. End-Quenching of TiCl<sub>4</sub>-Catalyzed Quasiliving Polyisobutylene with Alkoxybenzenes for Direct Chain End Functionalization. *Macromolecules* **2010**, *43*, 8724-8740.

(110)

Lewis, R. S.; Wisthoff, M. F.; Grissmerson, J.; Chain, W. J. Metal-Free Functionalization of N,N-Dialkylanilines via Temporary Oxidation to N,N-Dialkylaniline N-Oxides and Group Transfer. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3832-3835.

(111)

Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Miyabe, H. Sequential Reaction of Arynes via Insertion into the  $\pi$ -Bond of Amides and Trapping Reaction with Dialkylzincs. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1956-1959.

(112)

Jung, S.; Brandt, C. D.; Wolf, J.; Werner, H. Vinyl and Carbene Ruthenium(ii) Complexes from Hydridoruthenium(ii) Precursors. *Dalton Trans.* **2004**, 375-383.

(113)

Martin, P.; McManus, N. T.; Rempel, G. L. A Detailed Study of the Hydrogenation of Nitrile-Butadiene Rubber and other Substrates Ccatalyzed by Ru(II) Complexes. *J. Mol. Cat. A.* **1997**, *126*, 115-131.



(114)

Zhang, W.-J.; Wu, J.-F.; Zhou, P.-F.; Wang, Y.; Hou, A.-J. Total Syntheses of Norartocarpin and Artocarpin. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5850-5858.

(115)

Tamaddon, F.; Amrollahi, M. A.; Sharafat, L. A Green Protocol for Chemoselective O-Acylation in the Presence of Zinc Oxide as a Heterogeneous, Reusable and Eco-Friendly Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7841-7844.

(116)

Stanton, M. G.; Gagné, M. R. A Mild Protocol for the Conversion of Simple Esters to tert-Butyl Esters. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8240-8242.

(117)

Werner, H.; Werner, R. Aromaten(phosphan)metall-Komplexe, I. Die Vorstufen zur Synthese der Metall-Basen  $\text{ArM}(\text{PR}_3)_2$  und  $\text{ArM}(\text{PR}_3)\text{L}$  ( $\text{M} = \text{Ru}, \text{Os}$ ). *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3766-3780.

(118)

Catalan, J.; Del Valle, J. C.; Claramunt, R. M.; Maria, M. D. S.; Bobosik, V.; Mocelo, R.; Elguero, J. Toward the Photostability Mechanism of Intramolecular Hydrogen Bond Systems. 4. 3(5)-(1'-Hydroxy-2'-naphthyl)pyrazoles and 3(5)-(2'-Hydroxy-1'-naphthyl)pyrazoles. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3427-3439.

(119)

Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S. Y.; Hayashi, T. Synthesis of Optically Active 2-(Diarylphosphino)-1,1'-binaphthyls, Efficient Chiral Monodentate Phosphine Ligands. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945-1948.

(120)

Kawatsura, M.; Uozumi, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. Palladium-Catalyzed Asymmetric Reduction of Racemic Allylic Esters with Formic Acid: Effects of Phosphine Ligands on Isomerization of  $\pi$ -Allylpalladium Intermediates and Enantioselectivity. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2247-2257.

(121)

RajanBabu, T. V.; Nomura, N.; Jin, J.; Nandi, M.; Park, H.; Sun, X. Heterodimerization of Olefins. 1. Hydrovinylation Reactions of Olefins That Are Amenable to Asymmetric Catalysis. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8431-8446.

(122)

Ma, X.; Gu, Z. Palladium-Catalyzed Intramolecular Cp–H Bond Functionalization/Arylation: An Enantioselective Approach to Planar Chiral Quinilinoferrocenes. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 36241-36244.

(123)

Werner, H.; Werner, R. Aromaten(phosphan)metall - Komplexe, I. Die Vorstufen zur Synthese der Metall - Basen  $\text{ArM}(\text{PR}_3)_2$  und  $\text{ArM}(\text{PR}_3)\text{L}$  ( $\text{M} = \text{Ru}, \text{Os}$ ). *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3766-3780.

(124)

Bolchi, C.; Catalano, P.; Fumagalli, L.; Gobbi, M.; Pallavicini, M.; Pedretti, A.; Villa, L.; Vistoli, G.; Valoti, E. Structure–affinity studies for a novel series of homochiral naphtho and tetrahydronaphtho analogues of  $\alpha_1$  antagonist WB-4101. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4937-4951.

## 参考論文

1. Hikaru Kondo, Nana Akiba, Takuya Kochi, and Fumitoshi Kakiuchi

“Ruthenium-Catalyzed Monoalkenylation of Aromatic Ketones by Cleavage of Carbon–Heteroatom Bonds with Unconventional Chemoselectivity”

*Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 9293-9297.

(Highlighted in *SYNFACTS* **2015**, *11*, 1095.)

2. Hikaru Kondo, Takuya Kochi, and Fumitoshi Kakiuchi

“Selective Monoarylation of Aromatic Ketones and Esters via Cleavage of Aromatic Carbon–Heteroatom Bonds by Trialkylphosphine Ruthenium Catalysts”

*Organic Letters* **2017**, *19*, 794-797.

(Highlighted in *SYNFACTS* **2017**, *13*, 406.)

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部教授 垣内史敏先生に厚く御礼申し上げます。

本論文の作成にあたり、有益な御助言を頂きました、慶應義塾大学理工学部教授 千田憲孝先生、慶應義塾大学理工学部教授 末永聖武先生、慶應義塾大学理工学部教授 高尾賢一先生、学習院大学理学部教授 草間博之先生に深く感謝致します。

慶應義塾大学理工学部准教授 河内卓彌先生からは実験や研究の進め方をはじめ、数多くのご指導、ご鞭撻を賜りました。ここに深く感謝の意を表します。

比旋光度測定においてご協力頂きました慶應義塾大学理工学部教授 藤本ゆかり先生に深く感謝申し上げます。

本研究の一部は、独立行政法人日本学術振興会特別研究員奨励費からの助成により遂行されました。深く感謝申し上げます。

本研究は慶應義塾大学理工学部有機金属化学研究室の皆様の協力なくしては成し得ることのできないものでした。多くの助言や実験的指導をして頂いた荻原陽平博士、濱崎太郎博士、小関裕太氏、望月克史氏、市瀬和也氏、泉本明子氏、土田和也氏、原悠介氏、伊藤宗之氏、義久久美子氏、研究生生活のお世話をしていただいた仁尾祐子氏、市川温子氏に心より感謝申し上げます。また、秋葉奈々氏、鈴木悠輔氏、山崎裕也氏、小野寺俊亮氏、小西美葵氏、浜田百絵氏、三宅将士氏、木村直貴氏、熊谷貴明氏、山田浩平氏、重金政之氏、森本圭彦氏、渡辺健太郎氏、佐野勝也氏、石川聡也氏、菅野翔太氏、鈴木一聖氏、佐藤有希氏、塩見亮介氏、武藤一馬氏ら後輩にも感謝申し上げます。そして卒業生ながら助言を頂いた酒井一憲博士、是枝徹郎博士、寺井誠弥氏にも厚く御礼申し上げます。

同期生の鷹野祥太郎博士には、研究生生活において互いに切磋琢磨し、助け合うことでお互い成長できました。心より感謝申し上げます。

また、本研究に関連して、石井・石橋基金による慶應義塾大学若手研究者育成ものづくり特別事業からの補助により、ドイツ連邦共和国・マックスプランク石炭研究所(Max-Planck-Institut für Kohlenforschung)での研究の機会を頂戴いたしました。

マックスプランク石炭研究所教授/ディレクター Tobias Ritter 先生には、研究テーマやゴールの設定、研究者としてのあり方など、異なる視点からご指導、ご鞭撻を賜りましたことに厚く御礼申し上げます。また、留学に関する様々な諸手続きをお手伝いいただいた Sylwia Falk 氏、研究テーマに関してともに考え協力してくれた Junting Chen 氏、Lalita Tanwar 氏、Heejun Lee 博士、Henrick Jens Rickmeier 氏に心より感謝申し上げます。また、Jonas Börgel 氏、Marta Brambilla 博士、Julius Hillenbrand 氏、Philippa Kate Owens 博士、Fabien Serpier 博士、Wanwan Yu 博士、辻信弥博士をはじめマックスプランク石炭研究所の皆様に留學生活のサポートをしていただいたことに御礼申し上げます。

最後に、研究生生活を支えていただいた父進、母より子、兄定太郎ら家族に深謝いたします。

2019年2月 近藤 晃